

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ivabradine AB 5 mg comprimés pelliculés
Ivabradine AB 7,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient du chlorhydrate d'ivabradine ce qui équivaut à 5 mg d'ivabradine.
Excipients à effet notable: lactose monohydraté (51,61 mg).

Un comprimé pelliculé contient du chlorhydrate d'ivabradine ce qui équivaut à 7,5 mg d'ivabradine.
Excipients à effet notable: lactose monohydraté (77,42 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Ivabradine AB 5 mg est un comprimé pelliculé orange pâle, forme d'un capsule (8,4 mm x 3,4 mm), biconvexe avec une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Ivabradine AB 7,5 mg est un comprimé pelliculé orange pâle, rond (7,1 mm x 3,8 mm), biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'angine de poitrine stable chronique

L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angine de poitrine stable chronique chez les adultes présentant une maladie coronarienne avec un rythme sinusal normal et une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm.

L'ivabradine est indiquée :

- chez les adultes présentant une intolérance aux bêtabloquants ou chez lesquels l'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée.
- ou en association avec des bêtabloquants chez les patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquant.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique des stades II à IV de la classification NYHA, accompagnée d'un dysfonctionnement systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association avec un traitement standard incluant un traitement par bêtabloquants, ou lorsque les bêtabloquants sont contre-indiqués ou non tolérés (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour les différentes doses, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés de 5 mg et de 7,5 mg.

Traitement symptomatique de l'angine de poitrine stable chronique

Il est recommandé que la décision d'instaurer ou de titrer le traitement soit prise une fois que l'on dispose de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, d'un ECG ou bien après qu'un suivi en ambulatoire sur 24 heures ait eu lieu.

La dose initiale d'ivabradine ne doit pas dépasser 5 mg, deux fois par jour, chez les patients âgés de moins de 75 ans. Après trois à quatre semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, la dose initiale est bien tolérée et la fréquence cardiaque du patient au repos demeure supérieure à 60 bpm, la dose pourra être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2,5 mg deux fois par jour ou 5 mg, deux fois par jour. La dose d'entretien ne doit pas dépasser 7,5 mg, deux fois par jour.

Si aucune amélioration des symptômes de l'angine de poitrine n'est observée dans les 3 mois qui suivent le début du traitement, le traitement par ivabradine devra être interrompu.

De plus, l'arrêt du traitement devra être envisagé si la réponse des symptômes au traitement est seulement limitée et si aucune diminution cliniquement pertinente de la fréquence cardiaque au repos n'est observée en l'espace de trois mois.

Si, au cours du traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient développe des symptômes associés à une bradycardie comme des sensations vertigineuses, de la fatigue ou une hypotension, la dose devra être titrée à la baisse et passer à la dose la plus faible, c'est-à-dire à 2,5 mg, deux fois par jour (une moitié de comprimé de 5 mg, deux fois par jour). Suite à la diminution de la posologie, la fréquence cardiaque devra être surveillée (voir rubrique 4.4). Le traitement devra être interrompu si la fréquence cardiaque demeure inférieure à 50 bpm ou si les symptômes de la bradycardie persistent malgré la diminution posologique.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Le traitement doit être uniquement instauré chez les patients présentant une insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin traitant soit expérimenté dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

La dose initiale d'ivabradine habituellement recommandée est de 5 mg, 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 au repos reste de façon persistante supérieure à 60 bpm, ou bien diminuée à raison de 2,5 mg, deux fois par jour (une moitié de comprimé de 5 mg, deux fois par jour), si la fréquence cardiaque au repos est de façon persistante inférieure à 50 bpm ou en cas de symptômes associés à une bradycardie comme des sensations vertigineuses, de la fatigue ou une hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg, deux fois par jour, doit être maintenue.

Si, au cours du traitement, la fréquence cardiaque au repos est de façon persistante inférieure à 50 battements par minute (bpm) ou si le patient développe des symptômes associés à une bradycardie, la dose devra être titrée à la baisse et passer à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg deux fois par jour ou 5 mg, deux fois par jour. Si la fréquence cardiaque au repos augmente de façon persistante au-dessus de 60 battements par minute, la posologie pourra être titrée à la hausse et passer à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg deux fois par jour ou 5 mg, deux fois par jour.

Le traitement devra être interrompu si la fréquence cardiaque demeure inférieure à 50 bpm ou si les symptômes de la bradycardie persistent (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées

Chez les patients âgés de 75 ans ou plus, une dose initiale plus faible doit être envisagée (2,5 mg, deux fois par jour, c'est-à-dire une moitié de comprimé de 5 mg, deux fois par jour) avant de l'augmenter, si

nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant 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 présentant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit par conséquent être utilisée avec prudence au sein de cette population.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une légère insuffisance hépatique. Il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de l'ivabradine chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'utilisation de l'ivabradine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, étant donné qu'elle n'a pas été étudiée au sein de cette population et qu'une forte augmentation de l'exposition systémique est anticipée (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été déterminées.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris par voie orale, deux fois par jour, c'est-à-dire un comprimé le matin et un comprimé le soir, au cours des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Fréquence cardiaque au repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement
- Choc cardiogénique
- Infarctus du myocarde aigu
- Hypotension sévère (< 90/50 mmHg)
- Insuffisance hépatique sévère
- Maladie du sinus
- Bloc sino-auriculaire
- Insuffisance cardiaque aiguë ou instable
- Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker)
- Angine de poitrine instable
- Bloc AV du 3^e degré
- Association avec de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (le kétoconazole, l'itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine *per os*, la josamycine, la télithromycine), les inhibiteurs de la protéase du VIH (le nelfinavir, le ritonavir) ou la néfazodone (voir rubriques 4.5 et 5.2)
- Association avec du vérapamil ou du diltiazem, qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A4 et qui ont des effets de réduction du rythme cardiaque (voir rubrique 4.5)
- Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer qui n'ont pas recours à des moyens de contraception appropriés (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Absence d'avantages sur les conséquences cliniques chez les patients présentant une angine de poitrine stable chronique et symptomatique

L'ivabradine est indiquée uniquement dans le traitement symptomatique de l'angine de poitrine stable chronique étant donné que l'ivabradine n'a aucun avantage sur les événements cardiovasculaires (ex. : infarctus du myocarde ou décès d'origine cardiovasculaire) (voir rubrique 5.1).

Mesure de la fréquence cardiaque

Etant donné que la fréquence cardiaque peut considérablement fluctuer au cours du temps, plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi en ambulatoire sur 24 heures devront être envisagés pour déterminer la fréquence cardiaque au repos des patients avant l'instauration du traitement par ivabradine et chez les patients sous ivabradine, lorsqu'une titration est envisagée. Ceci s'applique également aux patients ayant une fréquence cardiaque basse, en particulier lorsque celle-ci descend en dessous de 50 bpm, ou après une diminution de la 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 tachycardie (ex. : tachycardie ventriculaire ou tachycardie supraventriculaire). L'utilisation de l'ivabradine est par conséquent déconseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques qui interfèrent avec le fonctionnement du nœud sinusal.

Chez les patients traités par ivabradine, le risque de développer une fibrillation auriculaire est accru (voir rubrique 4.8). Les cas de fibrillation auriculaire ont été plus fréquents chez les patients utilisant de l'amiodarone ou un puissant anti-arythmique de classe I en concomitance. Une surveillance clinique régulière des patients traités par ivabradine est recommandée pour pouvoir détecter la survenue éventuelle d'une fibrillation auriculaire (permanente ou paroxystique). Cette surveillance inclura également un ECG en cas de signes cliniques (ex. : exacerbation de l'angine de poitrine, palpitations, pouls irrégulier).

Les patients devront être informés des signes et des symptômes d'une fibrillation auriculaire. Il leur est conseillé de contacter leur médecin s'ils développent ces signes et symptômes.

En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire pendant le traitement, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique, accompagnée d'un trouble de la conduction intra-ventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) et une désynchronisation ventriculaire doivent être étroitement surveillés.

Utilisation chez les patients présentant un bloc AV du 2^e degré

L'utilisation de l'ivabradine est déconseillée chez les patients présentant un bloc AV du 2^e degré.

Utilisation chez les patients présentant une fréquence cardiaque basse

L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque au repos inférieure à 70 bpm avant le début du traitement (voir rubrique 4.3).

Si, au cours du traitement, la fréquence cardiaque au repos est de façon persistante inférieure à 50 bpm ou si le patient développe des symptômes associés à une bradycardie (ex. : des sensations vertigineuses, de la fatigue ou une hypotension), la dose devra être titrée à la baisse ou le traitement devra être interrompu si la fréquence cardiaque est inférieure à 50 bpm ou si les symptômes de bradycardie persistent (voir rubrique 4.2).

Association avec des inhibiteurs calciques

L'utilisation de l'ivabradine en concomitance avec des inhibiteurs calciques (ex. : 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 de la classe des dihydropyridines (ex. : l'amlodipine) n'a pas posé de problème d'innocuité. Une efficacité accrue de l'ivabradine n'a pas été établie en association avec les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines (voir rubrique 5.1).

Insuffisance cardiaque chronique

L'insuffisance cardiaque devra être stable avant d'envisager un traitement par ivabradine. L'ivabradine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de stade IV de la classification NYHA, en raison du nombre limité de données au sein de cette population.

AVC

L'utilisation de l'ivabradine est déconseillée immédiatement après un AVC, étant donné que l'on ne dispose d'aucune donnée dans ces situations.

Fonction visuelle

L'ivabradine a une influence sur la fonction rétinienne (voir rubrique 5.1). A ce jour, il n'existe pas d'élément en faveur d'un effet toxique de l'ivabradine sur la rétine, mais les effets à long terme d'un traitement avec l'ivabradine au-delà de 1 an, sur la fonction rétinienne ne sont pas encore connus. 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.

Précautions d'emploi

Patients présentant une hypotension

Des données limitées sont disponibles pour les patients présentant une hypotension légère à modérée. L'ivabradine doit par conséquent être utilisée avec prudence chez ces patients. L'utilisation de l'ivabradine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypotension sévère (tension artérielle < 90/50 mmHg) (voir rubrique 4.3).

Fibrillation auriculaire – Arythmies cardiaques

Aucun risque de bradycardie (excessive) n'a été mis en évidence chez les patients traités par ivabradine, lors du rétablissement d'un rythme sinusal par une cardioversion pharmacologique. Toutefois, en raison des données limitées dont on dispose, une cardioversion par courant direct devra être envisagée 24 heures après la dernière administration de l'ivabradine.

Utilisation chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

L'utilisation de l'ivabradine chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'association semble nécessaire, un suivi cardiaque étroit est nécessaire.

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

Dans le cadre de l'essai SHIFT, davantage de patients ont présenté des épisodes d'augmentation de la tension artérielle au sein du groupe traité par ivabradine (7,1 %), par rapport au groupe traité par placebo (6,1 %). Ces épisodes sont survenus 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. Lorsque le traitement antihypertenseur est modifié chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique et traités par ivabradine, la tension artérielle doit être surveillée à la fréquence adéquate (voir rubrique 4.8).

Excipients

Etant donné que les comprimés contiennent du lactose, il est recommandé aux patients souffrant de troubles

héréditaires rares – comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose – de ne pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Associations déconseillées

Médicaments allongeant l'intervalle QT

- les médicaments utilisés contre les problèmes cardiovasculaires et qui allongent l'intervalle QT (ex : la quinidine, la disopyramide, le bépridil, le sotalol, l'ibutilide, l'amiodarone) ;
- les médicaments qui ne sont pas utilisés contre les problèmes cardiovasculaires, mais qui allongent l'intervalle QT (ex : le pimozide, la ziprasidone, le sertindole, la méfloquine, l'halofantrine, la pentamidine, la cisapride, l'érythromycine par voie intraveineuse).

L'utilisation de médicaments indiqués pour les problèmes cardiovasculaires ou non et qui allongent l'intervalle QT, en concomitance avec l'ivabradine doit être évitée étant donné que l'allongement de l'intervalle QT peut être exacerbée par une diminution de la fréquence cardiaque. Si l'association semble nécessaire, un suivi cardiaque étroit est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse) : l'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie. Etant donné que l'ivabradine peut entraîner 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

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

L'ivabradine est métabolisée par le CYP3A4 uniquement et est un très faible inhibiteur de ce cytochrome. Il a été montré 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 et d'avoir une influence sur son métabolisme et sa pharmacocinétique de façon cliniquement significative. Les études d'interactions médicamenteuses ont démontré que les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques de l'ivabradine, alors que les inducteurs les diminuent. L'augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine peut être associée à un risque de bradycardie excessive (voir rubrique 4.4).

Associations contre-indiquées

L'utilisation en concomitance de puissants inhibiteurs du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (le kétoconazole, l'itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine *per os*, la josamycine, la télithromycine), les inhibiteurs de la protéase du VIH (le nelfinavir, le ritonavir) ou la néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les puissants inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole (200 mg, une fois par jour) et la josamycine (1 g, deux fois par jour) augmentent l'exposition plasmatique moyenne à l'ivabradine en la multipliant par 7 à 8.

Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : des études d'interactions spécifiques, réalisées chez des volontaires sains et chez des patients, ont montré que l'association de l'ivabradine avec des médicaments diminuant la fréquence cardiaque (ex. : le diltiazem ou le vérapamil) entraîne une augmentation de l'exposition à l'ivabradine (ASC multipliée par 2 à 3) et une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 5 bpm. L'utilisation de l'ivabradine en concomitance avec ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Jus de pamplemousse : l'exposition à l'ivabradine a été multipliée par 2 suite à une administration concomitante du jus de pamplemousse. Par conséquent, la consommation de jus de pamplemousse doit être

évitée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : l'utilisation de l'ivabradine en concomitance avec d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex : le fluconazole) peut être envisagée à la dose initiale de 2,5 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 (ex. : la rifampicine, les barbituriques, la phénytoïne, le millepertuis perforé) peuvent diminuer l'exposition à l'ivabradine, ainsi que son effet. L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 en concomitance peut exiger un ajustement posologique de l'ivabradine. L'association de l'ivabradine 10 mg, deux fois par jour, avec du millepertuis perforé, a entraîné une diminution de moitié de l'ASC de l'ivabradine. La prise de millepertuis perforé doit être restreinte pendant tout traitement par ivabradine.

Autres associations

Des études d'interactions médicamenteuses spécifiques n'ont révélé aucun effet cliniquement significatif des médicaments suivants sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de l'ivabradine : les inhibiteurs de la pompe à protons (ex. : l'oméprazole, le lansoprazole), le sildénafil, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (ex. : la simvastatine), les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines (ex. : l'amlodipine, la lacidipine), la digoxine et la 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 le cadre d'essais cliniques pivots de phase III, les médicaments suivants ont été régulièrement associés à l'ivabradine sans qu'aucun problème d'innocuité ne soit mis en évidence : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes de l'angiotensine II, les bêtabloquants, les diurétiques, les diurétiques anti-aldostérone, les dérivés nitrés d'action courte et prolongée, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, les fibrates, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antidiabétiques oraux, l'aspirine et d'autres médicaments antiplaquettaires.

Population pédiatrique

Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent recourir à des moyens de contraception appropriés pendant le traitement (voir rubrique 4.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe 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 mis en évidence des effets embryotoxiques et tératogènes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'humain est inconnu. Par conséquent, l'ivabradine est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'ivabradine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, l'ivabradine est contre-indiquée pendant 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

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études menées chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une étude spécifique destinée à évaluer l'influence que pourrait avoir l'ivabradine sur la conduite de véhicules a été réalisée auprès de volontaires sains ; aucune altération de l'aptitude à conduire n'a été mise en évidence. Toutefois, dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit, des cas d'altération de l'aptitude à conduire des véhicules – en raison de symptômes visuels – ont été rapportés. L'ivabradine peut être responsable de phénomènes lumineux temporaires, et notamment de phosphènes (voir rubrique 4.8). La survenue éventuelle de tels phénomènes lumineux doit être prise en compte lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, dans des situations où des changements soudains de luminosité peuvent se produire, notamment pendant la conduite de nuit. L'ivabradine n'a aucun effet sur l'aptitude à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

L'ivabradine a été étudiée dans le cadre d'essais cliniques menés auprès d'environ 45 000 participants. Les effets indésirables observés le plus fréquemment avec l'ivabradine – les phénomènes lumineux (phosphènes) et les cas de bradycardie – dépendent de la dose administrée et sont associés à l'effet pharmacologique du médicament.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre des essais cliniques et sont classés en fonction des fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préféré
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Eosinophilie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hyperuricémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête, habituellement au cours du premier mois de traitement Sensations vertigineuses, pouvant être liées à la bradycardie
	Peu fréquent*	Syncope, pouvant être associée à une bradycardie
Affections oculaires	Très fréquent	Phénomènes lumineux (phosphènes)
	Fréquent	Vision trouble
	Peu fréquent*	Diplopie Déficiência visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie
		Bloc AV du 1 ^{er} degré (allongement de l'intervalle PQ sur l'ECG)
		Extrasystoles ventriculaires Fibrillation auriculaire
	Peu fréquent	Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires
Très rare	Bloc AV du 2 ^e degré, bloc AV du 3 ^e degré Maladie du sinus	
	Affections vasculaires	Fréquent
	Peu fréquent*	Hypotension, pouvant être associée à une bradycardie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
		Constipation
		Diarrhée
		Douleurs abdominales*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent*	Angio-œdème
		Eruptions cutanées
	Rare*	Erythème
		Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent*	Asthénie, pouvant être associée à une bradycardie
		Fatigue, pouvant être associée à une bradycardie
	Rare*	Malaise, pouvant être associé à une bradycardie
Investigations	Peu fréquent	Elévation du taux de créatinine dans le sang
		Prolongation de l'intervalle QT sur l'ECG

* Fréquence calculée à partir des données tirées d'essais cliniques en ce qui concerne les effets indésirables rapportés de manière spontanée.

Description de certains effets indésirables

Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5 % des patients. Ces effets sont caractérisés par une luminosité augmentée de manière transitoire, dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent également être décrits comme des halos, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent généralement au cours des deux premiers mois de traitement, après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes rapportés ont généralement été d'intensité légère à modérée. Tous les phosphènes ont disparu pendant ou après le traitement ; une majorité d'entre eux (77,5 %) ont disparu 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, notamment au cours des 2 à 3 premiers mois du traitement. 0,5 % des patients ont développé 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, contre 3,8 % des patients sous placebo. Dans le cadre d'une analyse regroupant les données issues de tous les essais cliniques de phase II/III, contrôlés et menés en double aveugle, d'une durée d'au moins 3 mois et incluant plus de 40 000 patients, les cas de fibrillation auriculaire sont survenus à une incidence de 4,86 % chez les patients traités par ivabradine, et de 4,08 % chez les sujets des groupes témoins (ce qui correspond à un rapport des taux d'incidence de 1,26, IC à 95 % [1,15 – 1,39]).

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 : l'Agence Fédérale des médicaments et produits de santé - Division vigilance, EUROSTATION II, place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

Courriel: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage peut entraîner une bradycardie sévère et prolongée (voir rubrique 4.8.).

Prise en charge

Une bradycardie sévère doit faire l'objet d'un traitement symptomatique en milieu spécialisé. Dans le cas d'une bradycardie mal tolérée sur le plan hémodynamique, un traitement symptomatique à base de bêta-stimulants administrés par voie intraveineuse (ex. : l'isoprénaline) pourra être envisagé. Un système de stimulation électrique cardiaque pourra être mis en place temporairement, si besoin.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'information disponible sur le surdosage chez la population pédiatrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés en cardiologie, autres médicaments en cardiologie ; code ATC : C01EB17.

Mécanisme d'action

L'ivabradine est un médicament bradycardisant pur, qui agit 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 particulières (ex. : 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 les patients. Les phénomènes lumineux (phosphènes) sont caractérisés par une luminosité augmentée de manière transitoire, dans une zone limitée du champ visuel (voir rubrique 4.8).

Effets pharmacodynamiques

La principale propriété pharmacodynamique de l'ivabradine chez les humains correspond à une diminution spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. L'analyse de la diminution de la fréquence cardiaque avec des doses allant jusqu'à 20 mg, deux fois par jour, indique une tendance vers un effet plateau qui est cohérent avec un risque réduit de bradycardie sévère inférieure à 40 bpm (voir rubrique 4.8). Aux posologies habituellement recommandées, la fréquence cardiaque diminue d'environ 10 bpm au repos et pendant l'effort. Ceci entraîne une diminution de la charge de travail du cœur et de la consommation en oxygène du myocarde. L'ivabradine n'a aucune influence sur la conduction intracardiaque, sur la contractilité (aucun effet inotrope négatif) ou sur la repolarisation ventriculaire :

- dans le cadre des études cliniques d'électrophysiologie, l'ivabradine n'a eu aucun effet sur les délais de conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire, ou sur les intervalles QT corrigés ;
- chez les patients présentant un trouble du fonctionnement du ventriculaire gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] entre 30 et 45 %), l'ivabradine n'a pas eu d'effet délétère sur la FEVG.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité anti-angineuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été étudiée dans le cadre de cinq essais randomisés en double aveugle (trois essais contre placebo, un essai contre aténolol et un essai contre amlodipine). Ces essais ont inclus un total de 4 111 patients présentant une angine de poitrine stable chronique, dont 2 617 ont reçu de l'ivabradine.

L'administration de l'ivabradine 5 mg, deux fois par jour, s'est avérée efficace sur tous les paramètres mesurés lors des tests d'effort dans les 3 à 4 semaines suivant l'instauration du traitement. L'efficacité a été confirmée à la posologie de 7,5 mg, deux fois par jour. Le bénéfice supplémentaire par rapport à la posologie de 5 mg, deux fois par jour, a notamment été démontré dans une étude contre un produit de référence (l'aténolol) : la durée totale de l'exercice à la concentration plasmatique minimale a été augmentée d'environ 1 minute, 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 le cadre de cette étude, les bénéfices anti-angineux et anti-ischémiques de l'ivabradine ont été confirmés chez les patients âgés de 65 ans ou plus. L'efficacité des doses de 5 et de 7,5 mg d'ivabradine, deux fois par jour, est cohérente à travers les études sur l'ensemble des paramètres mesurés lors des tests d'effort (durée totale de l'effort, 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 a été associée à une baisse d'environ 70 % de la fréquence des crises d'angine de poitrine. L'administration de l'ivabradine en deux prises par jour a permis de maintenir une efficacité constante sur 24 heures.

Dans le cadre d'une étude randomisée, contre placebo et menée auprès de 889 patients, l'association de l'ivabradine à l'aténolol (50 mg, une fois par jour) a démontré une augmentation de l'efficacité sur l'ensemble des paramètres des épreuves d'effort, réalisées lorsque l'effet du médicament est à son minimum (12 heures après la prise).

Dans le cadre d'une étude randomisée, contre placebo et menée auprès de 725 patients, l'ivabradine n'a pas montré d'augmentation de l'efficacité en association avec l'amlodipine (10 mg, une fois par jour) lorsque l'effet du médicament est à son minimum, tandis qu'une augmentation de l'efficacité a été démontrée lorsque l'effet du médicament est à son maximum (3 à 4 heures après la prise).

Dans le cadre d'une étude randomisée, contre placebo et menée auprès de 1 277 patients, l'ivabradine a démontré une augmentation de l'efficacité statistiquement significative sur la réponse au traitement (définie par une diminution d'au moins 3 crises d'angine de poitrine par semaine 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 de course), en association avec 5 mg d'amlodipine, une fois par jour, ou avec 30 mg de nifédipine GITS, une fois par jour, lorsque l'effet du médicament est à son minimum (12 heures après la prise orale de l'ivabradine), sur 6 semaines de traitement (OR = 1,3, IC à 95 % [1,0 – 1,7] ; p = 0,012). L'ivabradine n'a pas montré d'augmentation de l'efficacité sur les critères d'évaluation secondaires des paramètres de l'effort physique lorsque l'effet du médicament est à son minimum, tandis qu'une augmentation de l'efficacité a été démontrée lorsque l'effet du médicament est à son maximum (3 à 4 heures après la prise orale de l'ivabradine).

L'efficacité de l'ivabradine a été pleinement maintenue au cours des 3 ou 4 mois de traitement, dans le cadre des essais étudiant l'efficacité du traitement. Aucun phénomène de tolérance pharmacologique (diminution de l'efficacité) pendant le traitement, ni aucun phénomène de rebond après l'arrêt brutal du traitement n'a été observé. Les effets anti-angineux et anti-ischémiques de l'ivabradine ont été associés à des diminutions dose-dépendantes 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 tension artérielle et la résistance vasculaire périphérique étaient mineurs et n'étaient pas cliniquement significatifs. Une diminution soutenue de la fréquence cardiaque a été démontrée chez les patients traités par ivabradine pendant au moins un an (n = 713). Aucun effet n'a été observé sur les métabolismes glucidique et lipidique.

L'efficacité anti-angineuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été conservée chez les patients diabétiques (n = 457), avec un profil d'innocuité similaire à ce qu'il est au sein de la population générale.

Une large étude des résultats, BEAUTIFUL, a été réalisée chez 10 917 patients présentant une maladie coronarienne et une altération du fonctionnement du ventriculaire gauche (FEVG < 40 %), et recevant déjà un traitement de fond optimal – 86,9 % des patients étant sous bêtabloquants. Le critère principal d'efficacité était un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire, les hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde et les hospitalisations en raison de la survenue ou de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque. L'étude n'a pas mis en évidence de différences entre le groupe traité par ivabradine et le groupe traité par placebo, concernant la survenue du principal critère composite (risque relatif ivabradine/placebo 1,00, p = 0,945).

Dans le cadre d'une étude post-hoc réalisée chez un sous-groupe de patients présentant une angine de poitrine symptomatique au moment de la randomisation (n = 1 507), aucun problème d'innocuité relatif à des décès d'origine cardiovasculaire, des hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde et des hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque (ivabradine 12,0 % contre placebo 15,5 %, p = 0,05) n'a été signalé.

Une large étude des résultats, SIGNIFY, a été réalisée chez 19 102 patients présentant une maladie coronarienne, mais sans insuffisance cardiaque clinique (FEVG > 40 %), et recevant déjà un traitement de fond optimal. Un schéma thérapeutique supérieur à celui approuvé a été utilisé (dose initiale de 7,5 mg, deux fois par jour [5 mg, deux fois par jour, si le patient est âgé de 75 ans ou plus] et titration jusqu'à 10 mg, deux fois par jour). Le critère principal d'efficacité était un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire ou les cas non fatals d'infarctus du myocarde. L'étude n'a pas mis en évidence de différences entre le groupe traité par ivabradine et le groupe traité par placebo, concernant la survenue du principal critère d'évaluation composite (PCEC – risque relatif ivabradine/placebo 1,08, p = 0,197). Une bradycardie a été rapportée chez 17,9 % des patients traités par ivabradine (2,1 % des patients sous placebo). Le vérapamil, le diltiazem ou les puissants inhibiteurs du CYP3A4 ont été administrés chez 7,1 % des patients au cours de l'étude.

Une faible augmentation, bien que statistiquement significative, de la survenue du PCEC a été observée au sein d'un sous-groupe prédéfini de patients présentant une angine de poitrine symptomatique de stade ≥ II de la classification CCS, à l'inclusion (n = 12 049) (incidence annuelle de 3,4 % contre 2,9 % ; risque relatif ivabradine/placebo 1,18 ; p = 0,018), contrairement à ce qui a été observé au sein du sous-groupe de patients présentant une angine de poitrine de stade ≥ I de la classification CCS (n = 14 286) (risque relatif ivabradine/placebo 1,11, p = 0,110).

L'utilisation, au cours de l'étude, d'une posologie supérieure à celle approuvée n'explique pas totalement ces observations.

L'étude SHIFT était une vaste étude de résultats, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contre placebo et menée auprès de 6 505 patients adultes présentant une insuffisance cardiaque congestive chronique et stable (depuis 4 semaines ou plus) de stade II à IV de la classification NYHA, et ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche diminuée (FEVG ≤ 35 %), ainsi qu'une fréquence cardiaque au repos supérieure ou égale à 70 bpm.

Les patients ont reçu un traitement standard comprenant des bêtabloquants (89 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou des antagonistes de l'angiotensine II (91 %), des diurétiques (83 %) et des diurétiques anti-aldostérone (60 %). Au sein du groupe traité par ivabradine, 67 % des patients ont reçu 7,5 mg, deux fois par jour. La durée du suivi médian a été de 22,9 mois. Le traitement par ivabradine a été associé à une diminution moyenne de la fréquence cardiaque de 15 bpm, par rapport à une valeur initiale de 80 bpm. La différence de fréquence cardiaque entre le bras traité par ivabradine et le bras traité par placebo a permis d'observer une diminution de 10,8 bpm, 9,1 bpm et 8,3 bpm, respectivement après 28 jours, 12 mois et 24 mois.

L'étude a démontré une diminution cliniquement et statistiquement significative (18 %) du risque relatif de survenue du principal critère d'évaluation composite, regroupant les décès d'origine cardiovasculaire et les hospitalisations en raison de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque (rapport des taux d'incidence : 0,82, IC à 95 % [0,75 ; 0,90] – p < 0,0001), se manifestant dans les 3 mois suivant l'instauration du

traitement. La diminution du risque absolu correspondait à 4,2 %. Les résultats obtenus sur le principal critère d'évaluation sont principalement dus aux critères d'évaluation de l'insuffisance cardiaque, des hospitalisations en raison de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque (risque absolu diminué de 4,7 %) et des décès résultant d'une insuffisance cardiaque (risque absolu diminué de 1,1 %).

Effet du traitement sur le principal critère d'évaluation composite, ses composants et les critères d'évaluation secondaires

	Ivabradine (N = 3241) n (%)	Placebo (N = 3264) n (%)	Rapport des taux d'incidence [IC à 95 %]	valeur de p
Principal critère d'évaluation	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Composants du critère composite :				
- Décès d'origine cardiovasculaire	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Autres critères d'évaluation				
- Décès toutes causes	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Décès en raison d'une insuffisance cardiaque	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Hospitalisation toutes causes	1.231 (37,98)	1.356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalisation en raison d'un problème CV	977 (30,15)	1.122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Une diminution de la survenue du principal critère d'évaluation a été observée indépendamment du sexe, du stade de la classification NYHA, de l'étiologie ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque et des antécédents de diabète ou d'hypertension.

Au sein du sous-groupe de patients présentant une fréquence cardiaque ≥ 75 bpm (n = 4 150), une diminution plus importante (de 24 %) a été observée pour le principal critère d'évaluation composite (rapport des taux d'incidence : 0,76, IC à 95 % [0,68 ; 0,85] – p < 0,0001) et pour les autres critères d'évaluation secondaires, y compris les décès toutes causes confondus (rapport des taux d'incidence : 0,83, IC à 95 % [0,72 ; 0,96] – p = 0,0109) et les décès d'origine CV (rapport des taux d'incidence : 0,83, IC à 95 % [0,71 ; 0,97] – p = 0,0166). Au sein de ce sous-groupe de patient, le profil d'innocuité de l'ivabradine est similaire à celui de l'ensemble de la population.

Un effet significatif a été observé sur le principal critère composite pour l'ensemble des patients traités par des bêtabloquants (rapport des taux d'incidence : 0,85, IC à 95 % [0,76 ; 0,94]). Au sein du sous-groupe de patients présentant une fréquence cardiaque ≥ 75 bpm, et traités à la dose maximale recommandée de bêtabloquants, aucun avantage statistiquement significatif n'a été observé pour le principal critère d'évaluation composite (rapport des taux d'incidence : 0,97, IC à 95 % [0,74 ; 1,28]) et pour les autres critères d'évaluation secondaires, y compris les hospitalisations en raison de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque (rapport des taux d'incidence : 0,79, IC à 95 % [0,56 ; 1,10]) ou les décès dus à une insuffisance cardiaque (rapport des taux d'incidence : 0,69, IC à 95 % [0,31 ; 1,53]).

Une amélioration significative du stade de la classification NYHA a été observée lors de la dernière évaluation ; 887 (28 %) patients du groupe traité par ivabradine ont présenté une amélioration par rapport à 776 (24 %) patients du groupe traité par placebo (p = 0,001).

Population pédiatrique

Une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo a été menée auprès de 116 patients pédiatriques (17 patients âgés de 6 à 12 mois, 36 patients âgés de 1 à 3 ans et 63 patients âgés de 3 à 18 ans), atteints d'une insuffisance cardiaque congestive, présentant une cardiomyopathie dilatée et recevant

un traitement de fond optimal. Parmi eux, 74 patients ont reçu de l'ivabradine (rapport 2:1). La dose initiale était de 0,02 mg/kg, deux fois par jour, pour les enfants âgés entre 6 et 12 mois ; de 0,05 mg/kg, deux fois par jour, pour les enfants âgés entre 1 et 3 ans et âgés entre 3 et 18 ans et pesant moins de 40 kg ; et de 2,5 mg, deux fois par jour, pour les enfants âgés entre 3 et 18 ans, pesant 40 kg et plus. La dose a été 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. Au cours de cette étude, l'ivabradine était administrée sous forme de formulation liquide orale ou de comprimé, deux fois par jour. L'absence de différences pharmacocinétiques entre les deux formulations avait été montrée dans une étude croisée, randomisée, menée en ouvert en deux périodes, auprès de 24 adultes volontaires sains.

La fréquence cardiaque a été réduite de 20 %, sans bradycardie, chez 69,9 % des patients du groupe traité par ivabradine contre 12,2 % des patients du groupe traité par placebo, lors de la période de titration de 2 à 8 semaines (OR : E = 17,24, IC à 95 % [5,91 ; 50,30]).

Les doses moyennes d'ivabradine permettant d'atteindre une diminution de la fréquence cardiaque de 20 % étaient de $0,13 \pm 0,04$ mg/kg, deux fois par jour, de $0,10 \pm 0,04$ mg/kg, deux fois par jour, et de $4,1 \pm 2,2$ mg/kg, deux fois par jour, respectivement pour les enfants âgés entre 1 et 3 ans, les enfants âgés entre 3 et 18 ans et pesant moins de 40 kg, et les enfants âgés entre 3 et 18 ans et pesant 40 kg et plus.

La FEVG moyenne a augmenté de 31,8 % à 45,3 % à M012 au sein du groupe traité par ivabradine, et de 35,4 % à 42,3 % au sein du groupe traité par placebo. Une amélioration du stade de la classification NYHA a été observée chez 37,7 % des patients traités par ivabradine et chez 25 % des patients traités par placebo. Ces améliorations n'ont pas été statistiquement significatives.

Le profil d'innocuité, après un an, était similaire à celui décrit chez les patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque congestive.

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 en ce qui concerne la diminution de la morbidité et de la mortalité d'origine cardiovasculaire, chez les enfants, n'ont pas été étudiés.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de l'ivabradine, et ce, dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une angine de poitrine.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de l'ivabradine, chez les enfants âgés de moins de 6 mois présentant insuffisance cardiaque chronique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans des 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 les humains.

Absorption et biodisponibilité

L'ivabradine est rapidement et presque complètement absorbée après son administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en l'espace d'une heure environ, lors d'une administration à jeun. La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés est d'environ 40 %, en raison d'un effet de premier passage intestinal et hépatique.

La consommation d'aliments a retardé l'absorption d'environ 1 heure et a augmenté l'exposition plasmatique de 20 à 30 %. La prise du comprimé au cours des repas est recommandée afin de diminuer la variabilité intra-individuelle en termes d'exposition (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 chez les patients. La concentration plasmatique maximale, suite à une administration chronique à la dose recommandée de 5 mg, deux fois par jour, est de 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 le foie et par les intestins, et ce, par oxydation impliquant uniquement le cytochrome P 450 3A4 (CYP3A4). Le principal métabolite actif est le dérivé N- déméthylé (S18982) ; ses taux plasmatiques correspondent à environ 40 % ceux de la molécule mère. Le métabolisme de ce métabolite actif implique également le CYP3A4. L'ivabradine n'a qu'une faible affinité pour le CYP3A4. Elle n'a pas d'effet cliniquement pertinent d'induction ou d'inhibition du CYP3A4 et elle n'est, par conséquent, pas susceptible de modifier le métabolisme ou les concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4. En revanche, les puissants inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 sont susceptibles d'avoir un impact considérable sur les concentrations plasmatiques de l'ivabradine (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 est d'environ 70 ml/min. Les métabolites sont éliminés dans une proportion identique 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 particulières

- Personnes âgées : aucune différence pharmacocinétique (ASC et C_{max}) n'a été observée entre les personnes âgées (≥ 65 ans) ou très âgées (≥ 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 présentant une légère insuffisance hépatique (score de Child-Pugh jusqu'à 7), l'ASC de la fraction libre de l'ivabradine et de son principal métabolite actif a été supérieure d'environ 20 % par rapport à l'ASC chez les sujets présentant une fonction hépatique normale. Les données dont on dispose sont insuffisantes pour tirer des conclusions au sein de la population de patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée. On ne dispose d'aucune donnée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.3).
- Population pédiatrique : le profil pharmacocinétique de l'ivabradine chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans et atteints d'une insuffisance cardiaque chronique est similaire au profil pharmacocinétique décrit chez les adultes lorsqu'un schéma posologique prenant en compte l'âge et le poids est suivi.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

L'analyse de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie a montré qu'il existe une relation quasi-linéaire entre les concentrations plasmatiques d'ivabradine et de S18982 et les diminutions de la fréquence cardiaque, lorsque des doses allant jusqu'à 15 à 20 mg, deux fois par jour, sont utilisées. A des posologies plus élevées, la baisse de la fréquence cardiaque n'est plus proportionnelle à celle des concentrations plasmatiques d'ivabradine et tend vers un plateau. Une forte exposition à l'ivabradine – susceptible de se produire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 – peut entraîner une diminution excessive de la fréquence cardiaque, bien que ce risque est diminué avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5). La relation pharmacocinétique/pharmacodynamie de l'ivabradine chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans et atteints d'une insuffisance cardiaque chronique est similaire à la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie décrite chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études visant à évaluer la toxicité du médicament sur la reproduction a permis de conclure que l'ivabradine n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles. Lorsque les femelles en gestation ont été traitées durant l'organogenèse avec une exposition proche des doses thérapeutiques, une incidence plus élevée de malformations cardiaques chez le fœtus a été observée chez le rat, tandis qu'un faible nombre de fœtus ont présenté une ectrodactylie chez le lapin.

Chez le chien traité par ivabradine (doses de 2, 7 ou 24 mg/kg/jour) pendant un an, des modifications réversibles des fonctions rétinienne ont été observées mais n'ont été associés à aucun dommage sur les structures oculaires. Ces résultats sont cohérents avec l'effet pharmacologique de l'ivabradine sur le courant rétinien I_h activé par l'hyperpolarisation, et qui présente une vaste homologie avec le courant pacemaker cardiaque I_f.

Les autres études réalisées sur l'administration de doses répétées à long terme et visant à contrôler l'effet cancérigène du médicament n'ont montré aucune modification cliniquement pertinente.

Evaluation du risque environnemental

L'évaluation du risque environnemental de l'ivabradine a été menée selon les directives 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

Stéarate de magnésium (E470B)

Amidon de maïs

Maltodextrine

Silice colloïdale anhydre (E551)

Lactose monohydraté

Pelliculage

Lactose monohydraté

Dioxyde de titane (E171)

Hypromellose

Macrogol (E1521)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium

Plaquettes de 14, 28, 56, 84, 98, 100 et 112 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn, Pays-Bas

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

Ivabradine AB 5 mg: BE515351

Ivabradine AB 7,5 mg BE515377

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

A. Date de première autorisation :

B. Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2017

Date d'approbation du texte : 09/2017