

Octobre 2007

## Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique PROCORALAN® - Servier

### Dénomination

PROCORALAN 5 mg, comprimé pelliculé  
PROCORALAN 7,5 mg, comprimé pelliculé

### Principe actif

Ivabradine

### Statut d'enregistrement

**Procédure centralisée** (Rapporteur/Co-rapporteur : Pays-Bas/Finlande)

**AMM** : 25 octobre 2005

**Date de Commercialisation en France** : 31 août 2007

### Indication, posologie et contre-indications, interactions médicamenteuses

L'ivabradine agit en réduisant la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker If des cellules du nœud sinusal, sans affecter les autres fonctions cardiaques (contractilité, conduction, excitabilité).

Procoralan® est indiqué dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, chez les patients en rythme sinusal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants. Procoralan® ne doit pas être administré chez les patients ayant une fréquence cardiaque de base inférieure à 60 battements par minutes (bpm) avant le début du traitement.

La posologie initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique. Toutefois, si durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent.

Une posologie initiale réduite (2,5 mg deux fois par jour) est conseillée chez le sujet âgé de 75 ans et plus.

Procoralan® est contre-indiqué chez la femme enceinte, des effets tératogènes ayant été mis en évidence lors d'études précliniques. Il l'est également chez la femme allaitante car l'ivabradine est excrétée dans le lait maternel. En l'absence de données, Procoralan® est aussi contre-indiqué chez les insuffisants cardiaques des classes NYHA III-IV et les insuffisants hépatiques sévères.

L'association de Procoralan® aux inhibiteurs du CYP3A4 entraîne un risque de bradycardie excessive. La prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée, celle d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou est déconseillée, ou nécessite des précautions d'emploi particulières.

Procoralan® est déconseillé chez les patients traités par des médicaments (à visée cardiovasculaire ou non) allongeant l'intervalle QT : l'allongement de l'intervalle QT est susceptible d'être exacerbé par la réduction de la fréquence cardiaque. Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place.

Procoralan® sera délivré sur prescription médicale.

### Profil de sécurité d'emploi

Au cours du programme de développement clinique, le profil de sécurité d'emploi de Procoralan® a été évalué chez près de 2900 patients. La durée moyenne de suivi était d'environ 4,5 mois. Un quart des patients ont été exposés pendant au moins un an.

Les effets indésirables les plus fréquents, hormis les céphalées, sont liés à l'effet pharmacologique du produit. Ce sont notamment :

- 1- des effets indésirables cardiaques ; il s'agit en particulier de bradycardies, dose-dépendantes, pouvant être associées à une hypotension artérielle, à des sensations vertigineuses et à de la fatigue. Des bradycardies sévères (fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm) sont survenues chez 0,5% des patients traités.

- 2- des effets indésirables visuels, dose-dépendants : vision trouble et phosphènes (14,5%). Ces derniers, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel, apparaissent au cours des 2 premiers mois de traitement et disparaissent, pour la majorité d'entre eux, en cours de traitement. Ces phénomènes lumineux, qui surviennent généralement lors d'un changement brusque de luminosité, doivent être pris en compte en cas de conduite de véhicule, notamment de nuit.

Une attention particulière sera portée sur la possibilité de survenue :

- de troubles du rythme cardiaque tels que fibrillations auriculaires et tachyarythmies,
- d'atteintes rétinienne. Il n'existe pas, à ce jour, d'éléments en faveur pas d'une toxicité rétinienne de l'ivabradine ; cependant, les effets à long terme sur la fonction rétinienne ne sont pas encore connus.

Lors des études cliniques, la sécurité d'emploi de Procoralan® n'a pas été évaluée chez l'enfant et l'adolescent.

### *Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)*

**Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend la réalisation de plusieurs études de sécurité d'emploi :**

- une étude de suivi à long terme : extension à 7 ans de plusieurs études du plan de développement clinique,
- deux études de sécurité cardiaque menées chez des populations à haut risque, comprenant une étude de morbi-mortalité chez des patients atteints de maladie coronaire et de dysfonction ventriculaire gauche, et une étude d'efficacité et de sécurité du Procoralan® en association avec un bêtabloquant chez des patients avec un angor stable insuffisamment contrôlés par bêta-bloquants,
- une étude de sécurité visant à documenter l'absence de toxicité rétinienne à 3 ans.
- une enquête européenne de prescription, afin d'analyser la prescription de Procoralan® dans la pratique courante (respect des contre-indications, co-prescription à d'autres produits anti-angineux, surveillance des interactions médicamenteuses). Cette enquête sera menée dans des pays représentatifs du territoire européen, notamment en France.

**En complément du PGR européen, l'Afssaps met en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance.**

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Procoralan® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

---

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/H-597-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/procoralan/procoralan.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche :  
S. Ouaret, A. Tricotel (Afssaps)