

# Prise en charge des arythmies chez les patients âgés

Cynthia Barbraud

## Management of arrhythmias in elderly patients

Arrhythmias are common in elderly patients, and particularly atrial fibrillation, whose prevalence exceeds 15% in subjects aged over 75 years. In these patients, atrial fibrillation has been shown to be associated with a high risk of thromboembolic events. It is therefore paramount to accurately diagnose atrial fibrillation and promptly initiate anticoagulation therapy that has been shown to reduce mortality, even among frail elderly patients.

### KEY WORDS

Atrial fibrillation- anticoagulation therapy

Chez les patients âgés, les arythmies sont fréquentes, mais c'est la fibrillation auriculaire dont la prévalence dépasse 15% des plus de 75 ans, qui est grevée d'un taux important d'évènements thromboemboliques (ETE).

Il est donc primordial de traquer cette arythmie dans cette population et d'instaurer un traitement anticoagulant qui seul permet de réduire la mortalité des patients, y compris les plus fragiles.

## INTRODUCTION

Les personnes de plus de 80 ans représentent en Belgique plus de 5% de la population. Cette population âgée constitue une part encore plus importante et sans cesse grandissante de nos patients, mais qui a des caractéristiques particulières en termes de comorbidités et de fragilité notamment.

Comme nombre de pathologies, la prévalence des arythmies augmente avec l'âge, nous discuterons ici de l'importance du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique de l'arythmie la plus fréquente : la fibrillation auriculaire (FA).

## PRÉVALENCE

Bien qu'aucune arythmie ne soit spécifique de l'âge avancé, la part belle est faite à la fibrillation auriculaire au delà de 65 ans. En effet, plusieurs études ont permis de diagnostiquer une fibrillation auriculaire, qu'elle soit paroxystique ou persistante, chez 15 à 20% des plus de 65 ans et souvent de manière asymptomatique (1).

Les extrasystoles supra ou ventriculaires sont également très fréquentes chez ces patients, ainsi que les tachycardies supraventriculaires au sens large mais n'ont heureusement pas la même implication clinique en terme de morbi-mortalité (1).

En ce qui concerne les arythmies ventriculaires soutenues, elles sont également plus fréquentes car en relation avec la coronaropathie, les valvulopathies et l'insuffisance cardiaque. La prise en charge de la pathologie initiale est dans ces cas la pierre angulaire du traitement, tandis qu'une prise en charge rythmologique spécialisée est indiquée en cas d'arythmie ventriculaire soutenue (> 30 secondes) et symptomatique.

## FIBRILLATION AURICULAIRE

La fibrillation auriculaire est non seulement très prévalente dans cette population âgée mais est de plus associée à un risque 5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC), et un taux de mortalité doublé que seul l'anticoagulation permet de réduire.

Pour ces raisons, la problématique de la prise en charge de la FA chez le sujet âgé est primordiale.

## TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Malgré les nombreuses larges études montrant les bénéfices de l'anticoagulation dans la FA sur la prévention des AVC, le traitement reste sous utilisé et en particulier chez les patients âgés alors que l'âge > 75 ans est justement un facteur de risque majeur d'AVC.

Cette prudence en partie excessive est justifiée par la fragilité des patients âgés, qui présentent une altération physiologique de la fonction rénale, une polymédication avec des interactions non quantifiables, des troubles mnésiques et un risque de chute accru. Cependant, on estime qu'un patient doit tomber 295 fois par an pour que le risque hémorragique lié à la warfarine dépasse le bénéfice antithrombotique (3).

Le choix d'instaurer un traitement anticoagulant doit donc être guidé par la balance risque/ bénéfique en utilisant le score de risque thrombotique (4) CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc **tableau 1** et le score de risque hémorragique HASBLED (tableau 2).

Les nouveaux anticoagulants oraux peuvent être une alternative élégante à la warfarine dans cette population. Ils ont tous montré leur non infériorité sur la réduction des événements et de la mortalité toutes causes par rapport à la warfarine, tant pour la prévention des AVC et des embolies systémiques que pour les complications hémorragiques. Ces données restent consistantes dans les analyses de sous groupes chez les patients de plus de 75 ans qui représentaient 30 à 44% des cohortes dans ces études (2) (tableau 3). En plus de leur efficacité sur la réduction des événements thrombo-emboliques sans majoration du risque hémorragique, les nouveaux anticoagulants confèrent une plus grande facilité d'utilisation que les anti-vitamine K particulièrement attractive y compris chez les patients âgés. Leur utilisation est toutefois limitée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, en particulier chez les patients âgés qui ont en plus une diminution physiologique du nombre de néphrons.

**Tableau 1. Facteurs de risque cliniques d'AVC et d'embolie systémique dans le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc d'après les recommandations de l'ESC (4)**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc risk factor	Points
<b>Congestive heart failure</b> Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction	+1
<b>Hypertension</b> Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
<b>Age 75 years or older</b>	+2
<b>Diabetes mellitus</b> Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
<b>Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism</b>	+2
<b>Vascular disease</b> Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
<b>Age 65–74 years</b>	+1
<b>Sex category (female)</b>	+1

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

**Tableau 2. Score HAS-BLED, facteurs de risque hémorragique modifiables et non modifiables chez les patients anticoagulés d'après les recommandations européennes (4)**

Modifiable bleeding risk factors
Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg) <sup>a,b,c</sup>
Labile INR or time in therapeutic range <60% <sup>b</sup> in patients on vitamin K antagonists
Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs <sup>a,d</sup>
Excess alcohol (≥8 drinks/week) <sup>a,b</sup>
Potentially modifiable bleeding risk factors
Anaemia <sup>a,b,c,d</sup>
Impaired renal function <sup>a,b,c,d</sup>
Impaired liver function <sup>a,b</sup>
Reduced platelet count or function <sup>b</sup>
Non-modifiable bleeding risk factors
Age <sup>a</sup> (>65 years) <sup>a</sup> (≥75 years) <sup>b,c,d</sup>
History of major bleeding <sup>a,b,c,d</sup>
Previous stroke <sup>a,b</sup>
Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant <sup>a,c</sup>
Cirrhotic liver disease <sup>a</sup>
Malignancy <sup>b</sup>
Genetic factors <sup>b</sup>
Biomarker-based bleeding risk factors
High-sensitivity troponin <sup>a</sup>
Growth differentiation factor-15 <sup>a</sup>
Serum creatinine/estimated CrCl <sup>a</sup>

ABC = age, biomarkers, clinical history; ATRIA = AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation; CKD = chronic kidney disease; CrCl = creatinine clearance; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each); HEMORR<sub>2</sub>-HAGES = hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older (age >75), reduced platelet count or function, rebleeding risk (prior bleed: 2 points), hypertension (uncontrolled), anaemia, genetic factors (CYP 2C9 polymorphisms), excessive fall risk (including neuropsychiatric disease), and stroke; INR = international normalized ratio; ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

<sup>a</sup>Derived from the HAS-BLED score.<sup>384</sup>

<sup>b</sup>Derived from the HEMORR<sub>2</sub>-HAGES score.<sup>381</sup>

<sup>c</sup>Derived from the ATRIA score.<sup>385</sup>

<sup>d</sup>Derived from the ORBIT score.<sup>380</sup>

<sup>e</sup>Derived from the ABC bleeding score.<sup>387</sup>

**Tableau 3. Comparatif des études sur les nouveaux anticoagulants oraux dans les sous groupes de patients âgés**

ETUDE	ANTICOAGULANT	PATIENTS >75 ANS	COMPARATEUR	ENDPOINT PRIMAIRE	RÉSULTAT	SAFETY ENDPOINT	RÉSULTAT
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg 2X	5678 (31%)	warfarin	AVC ETE	Non inférieur	Saignement majeur	Diminution
RELY	Dabigatran 110mg 2X ou 150 mg 2X	7258 (40%)	Warfarin	AVC ETE	Non inférieur Diminution AVC	Saignement majeur	Non inférieur Tendance augmentation
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg 1X ou 15 mg 1x (CrCl 30-49 ml/min)	6229 (44%)	Warfarin	AVC ETE	Non inférieur	Saignement majeur	Non inférieur

## TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il n'y a pas de différence de morbi-mortalité chez les patients dont la fréquence cardiaque a été contrôlée versus ceux dont le maintien d'un rythme sinusal a été privilégié (5). De plus, les symptômes chez les patients âgés peuvent être également liés à certaines comorbidités concomitantes (démence, risque de chute, insuffisance rénale chronique, anémie, hypertension, diabète, et troubles cognitifs) qui altèrent également la qualité de vie.

Ainsi, le contrôle de la fréquence cardiaque doit être privilégié et permet de contrôler les symptômes des patients dans la majorité des cas. Les bêta bloquants sont la première ligne de traitement permettant de ralentir la fréquence cardiaque, ils peuvent être substitués ou associés aux inhibiteurs calciques bradycardisants, à la digitaline ou à l'amiodarone en cas de contrôle insuffisant de la fréquence cardiaque, ou de contre indication aux bêta bloquants.

Chez les patients symptomatiques de leurs épisodes de FA, le contrôle du rythme cardiaque visant le maintien en rythme sinusal est recommandé. Il fait également intervenir les bêta bloquants mais aussi des antiarythmiques qui doivent être utilisés avec prudence en raison de leurs nombreux effets secondaires et risque d'accumulation chez le patient âgé dont la fonction rénale est physiologiquement altérée.

Enfin, une procédure d'ablation de la fibrillation auriculaire peut également être proposée chez les patients

symptomatiques indépendamment de l'âge, après discussion avec le patient des risques et bénéfices d'une telle procédure, et notamment en précisant qu'il n'y a pour l'heure aucun bénéfice sur la morbi-mortalité et qu'une anticoagulation devra être poursuivie à long terme même en cas de succès procédural.

Les recommandations européennes précisent donc que la prise en charge de la fibrillation auriculaire comprend les différents moyens de contrôle du rythme ou de la fréquence, en ce compris les pacemakers et l'ablation par cathéter sans discrimination en fonction de l'âge. (4)

## CONCLUSION

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la fibrillation auriculaire est l'arythmie à traquer en raison de sa prévalence dépassant 15% et de ses complications thrombo-emboliques majeures dont l'âge est un facteur de risque majeur. Malheureusement, les anticoagulants sont souvent utilisés chez ces patients souvent en raison de nombreuses co-morbidités. Cependant, la balance risque/bénéfice doit être évaluée par les scores de risque thrombotique (CHA2DS2Vasc) et hémorragique (HAS-BLED) et aboutit souvent à une indication de traitement anticoagulant qui seul permet de diminuer la morbi-mortalité des patients présentant de la fibrillation auriculaire.

## RÉFÉRENCES

1. Lindberg T1, Bohman DM2, Elmståhl S3, Jogrén C2, Sanmartin Berglund J2. Prevalence of unknown and untreated arrhythmias in an older outpatient population screened by wireless long-term recording ECG. *Clin Interv Aging* 2016 Aug 10;11:1083-90. doi: 10.2147/CIA.S110532. eCollection 2016.
2. Kilickap M1, Bosch J2, Eikelboom JW2, Hart RG2. Antithrombotic Treatments for Stroke Prevention in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Drugs and Doses. *Can J Cardiol* 2016 Sep;32(9):1108-16.
3. Potpara TS1, Lip GY2. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis* 2015 Sep-Oct;58(2):177-94.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Europace* 2016 Aug 27. pii: euw295.
5. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators\*. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833 December 5, 2002 DOI: 10.1056/NEJMoa021328.

## CORRESPONDANCE

Dr CYNTHIA BARBRAUD

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Cardiologie - Rythmologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

Recommandé  
**ESC**<sup>2</sup>



Prix applicables depuis le 01/03/2016

	Prix public	Ticket modérateur	Ticket préférentiel
Procoralan 5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€
Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€



# Procoralan®

## dans l'insuffisance cardiaque chronique:

Réduit les hospitalisations<sup>1,2,3,5</sup> - Améliore la survie<sup>1,3</sup> - Améliore les symptômes<sup>1,2,3,4,6</sup>

1 PRISE LE MATIN  
+  
1 PRISE LE SOIR

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique *Effets indésirables* pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MEDICAMENT: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés - Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire: lactose monohydraté 63,91 mg. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,095 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire: lactose monohydraté 61,215 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimé pelliculé. **Procoralan 5 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "HR 75" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7,5" sur une face et "HR 70" sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES: 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 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 du résumé des caractéristiques du produit). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **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 du résumé des caractéristiques du produit). 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 du résumé des caractéristiques du produit). **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 du résumé des caractéristiques du produit). **Population particulière: Sujets âgés:** Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (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 du résumé des caractéristiques du produit). 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 rubrique 4.3 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas été établies dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les enfants de moins de 18 ans. Les données disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit, cependant aucune recommandation posologique ne peut être faite. **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 du résumé des caractéristiques du produit). **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement - Choc cardiogénique - Infarctus aigu du myocarde - Hypertension sévère (>30/50 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 3<sup>ème</sup> 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 *par os*, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelinavir, ritonavir) ou la néfazodone (voir rubrique 4.5 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit) - Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP 3A4 ayant des effets bradycardiques (voir rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit) - Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace (voir rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI: Mises en gardes spéciales:** 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 événements cardiovasculaires. 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. **Arrythmies cardiaques:** L'ivabradine n'est pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le

fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. 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. **Bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> degré:** L'ivabradine est déconseillée. **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. 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. **Association avec les inhibiteurs calciques (par ex. vérapamil et diltiazem):** L'utilisation de l'ivabradine est contre-indiquée. **Chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution. **Accident vasculaire cérébral (AVC):** l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC. **Fonction visuelle:** L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinopathie pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi: Patients hypotendus:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. **Fibrillations auriculaires - Arythmies cardiaques:** 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. **Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur:** la pression artérielle doit être surveillée. **Excipients:** Les comprimés contiennent du lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:** **Associations contre-indiquées:** inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem). **Associations déconseillées:** Jus de pamplemousse, Médicaments allongeant l'intervalle QT. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** l'apparition possible de phénomènes lumineux transitoires doit être prise en compte. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 45 000 patients. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament. **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). **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 1<sup>er</sup> degré (BAV I - allongement de l'intervalle PQ à l'ECG) - Extrasystoles ventriculaires - Fibrillation auriculaire. **Peu fréquent:** Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires. **Très rare:** Bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> degré et du 3<sup>ème</sup> 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 tissu sous-cutané:** Peu fréquent: - Angio œdème - Rash. **Rare:** - Erythème - Prurit - Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Crampes musculaires. **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. **Investigations:** Peu fréquent: - élévation de la créatininémie - Allongement de l'intervalle QT à l'ECG. **Evénement 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 transitoire augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phénomènes peuvent être décrits comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques 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]). **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: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION N° - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg.afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.afmps.be) Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: [http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie\\_medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie_medicament/index.html) SUDOSAGE<sup>®</sup> PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES: L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I<sub>CaT</sub> qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. **PRESENTATION:** Blisters aluminium/PVC dans des boîtes en carton. Taille de conditionnement: Boîte-calendrier contenant 56 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes cedex - France. **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. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>. <sup>1</sup> Pour une information complète, se référer au RCP. <sup>2</sup> BP NA 04 16 - Date d'approbation de l'Information Médicale: 21/06/2016

BP 16/PA 03/SB PR SP 03 - Date d'approbation de l'Information Médicale: 23/06/2016

