

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

Pr **LANCORA**®

Comprimés d'ivabradine

Pour utilisation par voie orale

Comprimés pelliculés à 5 mg et à 7,5 mg (sous forme de chlorhydrate d'ivabradine)

Inhibiteur du courant  $I_f$

SERVIER CANADA INC.

3224 Avenue Jean-Béraud, bureau 270

Laval (Québec) H7T 2S4

Canada

Date d'approbation :  
2025-05-30

Numéro de contrôle : 293334

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

<i>Aucune au moment de la plus récente autorisation de mise en marché</i>	
---	--

### Table des matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Indications.....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
<b>2 Contre-indications .....</b>	<b>4</b>
<b>4 Posologie et administration .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 Surdose .....</b>	<b>7</b>
<b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>8</b>
<b>7 Mises en garde et précautions .....</b>	<b>8</b>
Généralités .....	8
Appareil cardiovasculaire .....	9
Conduite et utilisation de machines .....	12
Fonction visuelle .....	12
Santé reproductive.....	12
Surveillance et examens de laboratoire.....	12
Système nerveux.....	12
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Grossesse .....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans) .....	13
7.1.4 Personnes âgées (≥ 75 ans).....	13

7.1.5	Insuffisance hépatique .....	13
7.1.6	Insuffisance rénale .....	14
<b>8</b>	<b>Effets indésirables.....</b>	<b>14</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	14
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	16
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....	17
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	17
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	17
<b>9</b>	<b>Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>18</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	18
9.3	Interactions médicament-comportement .....	19
9.4	Interactions médicament-médicament .....	20
9.5	Interactions médicament-aliment .....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	24
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	24
<b>10</b>	<b>Pharmacologie clinique.....</b>	<b>24</b>
10.1	Mode d'action .....	24
10.2	Pharmacodynamie .....	24
10.3	Pharmacocinétique.....	25
<b>11</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut .....</b>	<b>28</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>		<b>29</b>
<b>13</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>Études cliniques.....</b>	<b>30</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	30
<b>16</b>	<b>Toxicologie non clinique.....</b>	<b>39</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s .....</b>		<b>41</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1 Indications

LANCORA® (comprimés d'ivabradine) est indiqué dans :

- le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée ( $\leq 35\%$ ) chez les patients adultes de classe NYHA II ou III en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque au repos est  $\geq 77$  battements par minute, en vue de réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. LANCORA® doit être administré en association aux traitements standards de l'insuffisance cardiaque (voir [14 ETUDES CLINIQUES](#)).  
Le traitement par LANCORA® doit être entrepris, et la dose augmentée, sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LANCORA® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### 1.2 Gériatrie

Personnes âgées ( $\geq 75$  ans) : Les données tirées des études et de l'expérience cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ETUDES CLINIQUES](#)).

### 2 Contre-indications

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [Formes Pharmaceutiques, Teneurs, Composition et Conditionnement](#).
- Fréquence cardiaque au repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement;
- Insuffisance cardiaque instable ou aiguë (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- Patients présentant un allongement existant de l'intervalle QT (p. ex., syndrome du QT long congénital);
- Choc cardiogénique;
- Infarctus aigu du myocarde;
- Hypotension sévère (< 90/50 mm Hg) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- Insuffisance hépatique sévère;
- Maladie du sinus;
- Bloc sino-auriculaire;
- Bloc auriculoventriculaire du troisième degré;
- Dépendance à un stimulateur cardiaque (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le

- stimulateur) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- Emploi concomitant d'un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));
  - Emploi concomitant de vérapamil ou de diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP3A4 ayant des propriétés réduisant la fréquence cardiaque (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));
  - Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception appropriés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#));
  - Patients atteints de problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en lactase de Lapp, car LANCORA® contient du lactose.

## 4 Posologie et administration

### 4.1 Considérations posologiques

Situations où l'ajustement posologique de LANCORA® est recommandé :

- Utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4
- Patients atteints d'arythmies
- Patients de 75 ans ou plus

Le traitement par LANCORA® doit être instauré et la dose, augmentée ou diminuée, sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. Comme les décisions liées au traitement par LANCORA® sont fondées sur la fréquence cardiaque au repos, celle-ci doit être évaluée de façon précise au moyen de mesures répétées de la fréquence cardiaque, d'un électrocardiogramme (ECG) ou d'une surveillance ambulatoire sur 24 heures, effectués à au moins trois différentes visites, avant de débiter ou de modifier le traitement par LANCORA®.

#### Considérations posologiques chez des populations particulières

**Usage concomitant d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 :** Une posologie initiale plus faible de LANCORA® (2,5 mg 2 fois par jour) est recommandée avec une surveillance de la fréquence cardiaque. Il n'est pas recommandé de prendre LANCORA® avec des produits à base de pamplemousse, car ils sont connus pour inhiber le CYP3A4. L'utilisation concomitante de LANCORA® et du diltiazem ou du vérapamil est contre-indiquée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Usage concomitant d'inducteurs du CYP3A4 :** Le traitement par LANCORA® peut être débuté à la posologie habituellement recommandée de 5 mg deux fois par jour; la posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 7,5 mg deux fois par jour ([Tableau 1](#)). On doit faire preuve de prudence si le traitement par un inducteur du CYP3A4 doit être interrompu après l'ajustement posologique de LANCORA®. Il est recommandé de surveiller attentivement la fréquence cardiaque et il pourrait être nécessaire de réduire la dose de LANCORA®. L'utilisation concomitante de millepertuis, un inducteur du CYP3A4, doit être évitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Patients atteints d'arythmies :** Chez les patients ayant des antécédents de troubles de la conduction ou chez ceux pour qui la bradycardie pourrait entraîner une atteinte hémodynamique, le traitement par LANCORA® doit être instauré à la dose de 2,5 mg deux fois par jour avant d'augmenter la posologie en fonction de la fréquence cardiaque ([Tableau 1](#)) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'utilisation de LANCORA® est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

**Personnes âgées (≥ 75 ans) :** Chez les patients de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible de LANCORA®, soit 2,5 mg deux fois par jour, est recommandée (c-à-d. la moitié d'un comprimé de 5 mg deux fois par jour) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La posologie peut ensuite être augmentée en fonction de la réponse thérapeutique ([Tableau 1](#)).

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents (voir [1 INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie initiale recommandée de LANCORA® est de 5 mg deux fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable, qui sont en rythme sinusal, et dont la fréquence cardiaque au repos est d'au moins 77 battements par minute.

Après deux semaines de traitement, on doit évaluer le patient et ajuster la posologie en fonction de sa fréquence cardiaque au repos, conformément aux directives énoncées au [Tableau 1](#). À tout moment durant le traitement, la posologie peut être ajustée, au besoin, selon la fréquence cardiaque et la tolérance du patient ([Tableau 1](#)). La posologie maximale de LANCORA® est de 7,5 mg deux fois par jour.

**Tableau 1 - Ajustement posologique en fonction de la fréquence cardiaque au repos mesurée après l'instauration du traitement**

Mesures en série de la fréquence cardiaque	Ajustement posologique
> 60 bpm	Augmenter la dose de 2,5 mg 2 fois par jour (dose maximale : 7,5 mg 2 fois par jour)
50 à 60 bpm	Maintenir la dose
< 50 bpm ou signes et symptômes de bradycardie**	Diminuer la dose de 2,5 mg 2 fois par jour; si la dose actuelle est de 2,5 mg 2 fois par jour, arrêter le traitement

\*\*Tels que : étourdissements, fatigue ou hypotension; bpm : battements par minute

---

Le traitement doit être arrêté si le patient, même s'il reçoit la dose la plus faible (2,5 mg 2 fois par jour), présente une fréquence cardiaque au repos inférieure à 50 bpm, ou des signes ou symptômes de bradycardie (voir [7 MISES ET GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'arrêt du traitement doit être envisagé si, malgré l'utilisation de la dose la plus élevée de LANCORA® (7,5 mg 2 fois par jour) pendant plusieurs mois, on n'a pas observé une nette diminution de la fréquence cardiaque au repos du patient. Le médecin doit soupeser le bénéfice et les risques liés à la poursuite du traitement par LANCORA®.

#### 4.4 Administration

Les comprimés doivent être pris par voie orale deux fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures, c.-à-d. une fois le matin et une fois le soir, pendant les repas (voir section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une double dose, mais plutôt prendre la dose suivante à l'heure prévue.

### 5 Surdose

Un surdosage peut entraîner une bradycardie sévère et prolongée. Une bradycardie sévère doit être traitée de façon symptomatique dans un environnement spécialisé. En cas de bradycardie accompagnée d'une mauvaise tolérance hémodynamique, un traitement symptomatique incluant l'administration d'agents bêta-adrénergiques par voie intraveineuse peut être envisagé. Une stimulation cardiaque électrique temporaire peut être instituée au besoin.

La dose létale d'ivabradine chez l'être humain n'est pas connue. La dose maximale ingérée suivie d'un rétablissement est de 750 mg (150 comprimés à 5 mg). La patiente, âgée de 39 ans, avait des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique, de tachycardie, d'ischémie myocardique et d'angine de poitrine. Sa fréquence cardiaque a baissé à 30 bpm, et l'ECG a révélé une bradycardie accompagnée d'arrêts sinusaux de 5 à 10 secondes. La toxicologie urinaire a révélé la présence de benzodiazépines, il fût par conséquent estimé que la bradycardie extrême liée à un dysfonctionnement sinusal avait été causée par une intoxication intentionnelle par l'ivabradine et les benzodiazépines. La patiente a reçu un traitement par l'atropine et l'isuprel (qui se sont révélés inefficaces), puis par électrostimulation externe. L'évolution a été favorable; le rythme sinusal est redevenu régulier, et la patiente s'est rétablie.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés de 5 mg, 7,5 mg	<u>Noyau du comprimé</u> Amidon de maïs, lactose monohydraté, maltodextrine, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium  <u>Pellicule</u> Dioxyde de titane (E 171), glycérol, hypromellose, macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), stéarate de magnésium.

### Description

LANCORA® à 5 mg : comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité, gravé « 5 » sur une face et  sur l'autre. Le comprimé est sécable et peut être divisé en deux moitiés égales.

LANCORA® à 7,5 mg : comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme triangulaire, gravé « 7,5 » sur une face et  sur l'autre.

Plaquettes alvéolées en boîtes de 14, 28, 56, 84, 98 ou 112 comprimés.

Flacons de 100 comprimés.

## 7 Mises en garde et précautions

### Généralités

#### Absence de bénéfice dans les cas de maladie coronarienne stable

LANCORA® n'est pas indiqué pour le traitement des patients présentant une maladie coronarienne stable, étant donné que les études cliniques n'ont pas réussi à démontrer de bénéfice clinique chez ces patients (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### Traitement de fond par un bêta-bloquant

Le médecin traitant doit tout mettre en œuvre pour atteindre les doses cibles de bêta-bloquants recommandées par les lignes directrices avant d'entreprendre un traitement par LANCORA®. Si la fréquence cardiaque au repos demeure élevée (c.-à-d.  $\geq 77$  battements par minute [bpm]), on peut envisager le traitement par LANCORA®.

## **Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4**

LANCORA® (ivabradine) est principalement métabolisé par le CYP3A4. L'emploi concomitant de LANCORA® avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, josamycine, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, atazanavir et nelfinavir) est contre-indiqué en raison de l'augmentation substantielle de l'exposition à l'ivabradine et du risque de bradycardie excessive (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'utilisation concomitante de LANCORA® et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 qui réduisent la fréquence cardiaque (c.-à-d. diltiazem ou vérapamil) est également contre-indiquée en raison de l'exposition accrue à l'ivabradine et de l'addition des effets sur la fréquence cardiaque (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## **Inducteurs du cytochrome P450 3A4**

L'emploi concomitant de LANCORA® et d'un inducteur du CYP3A4 peut diminuer l'exposition à l'ivabradine. Chez les patients traités de façon concomitante par LANCORA® et un inducteur du CYP3A4 (p. ex., rifampicine, barbituriques et phénytoïne), le traitement peut être entrepris et la dose augmentée en utilisant les doses habituelles recommandées de LANCORA®. En cas d'interruption du traitement par l'inducteur du CYP3A4, une surveillance étroite de la fréquence cardiaque est recommandée, car l'exposition à LANCORA® pourrait augmenter. Dans ce cas, il sera peut-être nécessaire de réduire la posologie de LANCORA® (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Appareil cardiovasculaire**

### Mesure de la fréquence cardiaque

Étant donné que la fréquence cardiaque fluctue considérablement au cours du temps, des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un électrocardiogramme (ECG) ou une surveillance ambulatoire sur 24 heures doivent être effectués à au moins trois différentes visites pour déterminer précisément la fréquence cardiaque du patient au repos avant d'instaurer le traitement par LANCORA® ou de modifier la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Sténose aortique

L'expérience relative à l'emploi de LANCORA® chez les patients atteints de sténose aortique est insuffisante pour évaluer le rapport entre le bénéfice et les risques. Étant donné l'absence de données, son utilisation dans cette population n'est pas recommandée.

### Patients présentant des arythmies cardiaques

LANCORA® n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachyarythmie (p. ex., tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). LANCORA® n'est pas recommandé chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et est contre-indiqué chez les patients atteints d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez les patients qui ont des antécédents de troubles de la conduction, ou chez d'autres patients pour qui la bradycardie pourrait provoquer une atteinte hémodynamique, il est recommandé d'utiliser une dose initiale plus faible de LANCORA® (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'emploi de LANCORA® chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième degré n'a pas fait l'objet

d'études. Compte tenu de l'absence de données, l'emploi de LANCORA® doit donc être évité chez ces patients.

#### Fibrillation auriculaire

Chez les patients traités par LANCORA®, le risque de fibrillation auriculaire est accru (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On recommande une surveillance régulière des patients pour déceler l'apparition de fibrillation auriculaire, qui doit inclure une surveillance de l'ECG, si cela est justifié sur le plan clinique. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de fibrillation auriculaire et être encouragés à contacter leur médecin s'ils surviennent. Si une fibrillation auriculaire se manifeste, cesser le traitement par LANCORA®.

La fibrillation auriculaire semble plus fréquente chez les patients traités de façon concomitante par l'ivabradine et l'amiodarone, bien que le mécanisme en cause demeure à élucider. On doit éviter l'emploi concomitant de LANCORA® et d'amiodarone. S'il est jugé nécessaire d'administrer cette association médicamenteuse, on doit surveiller étroitement la fonction cardiaque (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### Dysfonctionnement du nœud sinusal

Le taux de dysfonctionnement du nœud sinusal, incluant la maladie du sinus, était de 0,4 % sous ivabradine comparativement à 0,03 % sous placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On doit arrêter le traitement par LANCORA® si un dysfonctionnement du nœud sinusal survient. L'emploi de LANCORA® est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie du sinus ou de bloc sino-auriculaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Troubles de la conduction

LANCORA® ralentit la conduction à travers le nœud AV. L'incidence de bloc auriculoventriculaire (AV) du troisième degré, bien que peu fréquente pendant l'étude SHIFT, était plus élevée sous LANCORA® que sous placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il a été établi que les antécédents médicaux de bloc intraventriculaire sont un facteur de risque. Par conséquent, on doit surveiller attentivement les patients présentant des troubles de la conduction intraventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) ou un asynchronisme ventriculaire. Cesser le traitement par LANCORA® si un bloc AV du troisième degré se manifeste.

#### Bradycardie

L'incidence de bradycardie était de 10,2% chez les patients traités par LANCORA® (4,6 % étaient symptomatiques, et 5,6 %, asymptomatiques) et de 2,3 % chez les patients traités par placebo. Si, au cours du traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 battements par minute ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie (p. ex., étourdissements, fatigue ou hypotension), la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients doivent être informés des signes et symptômes de bradycardie et être encouragés à contacter leur médecin s'ils surviennent.

L'utilisation concomitante de LANCORA® et d'autres médicaments qui abaissent la fréquence cardiaque peut entraîner une bradycardie excessive en raison de l'addition des effets. Ainsi, la prudence s'impose et la surveillance de la fréquence cardiaque est recommandée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'hypokaliémie peut accroître le risque d'arythmie. Étant donné que LANCORA® cause une bradycardie, l'association de l'hypokaliémie et de la bradycardie constitue un facteur prédisposant à la survenue d'arythmies sévères. Ainsi, la prudence s'impose et la surveillance étroite de la fréquence cardiaque est recommandée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### Patients à risque d'allongement de l'intervalle QT

LANCORA® diminue la fréquence cardiaque, ce qui peut exacerber un allongement existant de l'intervalle QT et donner lieu à des arythmies sévères, notamment des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire. Par conséquent, l'emploi de LANCORA® est contre-indiqué chez les patients présentant un allongement existant de l'intervalle QT (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation de LANCORA® chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT (p. ex., antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT) doit être évitée. Si l'utilisation concomitante de LANCORA® et de traitements allongeant l'intervalle QT est jugée nécessaire, une surveillance cardiaque attentive (ECG à 12 dérivations) est requise. Selon les résultats de l'ECG à 12 dérivations, il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de LANCORA® ou d'arrêter le traitement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans l'étude SHIFT, des cas d'arythmies cardiaques sévères, notamment de torsades de pointes (0,06 % sous LANCORA® par rapport à 0 % sous placebo) et de fibrillation ventriculaire (0,74 % sous LANCORA® par rapport à 0,37 % sous placebo) ont été rapportés plus fréquemment avec LANCORA® qu'avec le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si de tels effets se produisent, le traitement par LANCORA® doit être arrêté.

Dans l'étude SHIFT, des cas de tachycardies ventriculaires ont été rapportés comme des événements indésirables fréquents avec une incidence de 1.86% dans le groupe LANCORA® comparativement à 2.15% dans le groupe placebo.

#### Appareils cardiaques

Les données sont limitées chez les patients porteurs d'un défibrillateur automatique implantable ou d'un resynchronisateur cardiaque traités par LANCORA®. Si un traitement par LANCORA® est jugé nécessaire, on doit faire preuve de prudence et surveiller attentivement la fonction cardiaque (voir [14 ETUDES CLINIQUES](#)).

Dans l'étude SHIFT, les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque avec stimulation auriculaire ou ventriculaire (sauf pour la stimulation biventriculaire) > 40 % du temps, ou avec un seuil de stimulation auriculaire ou ventriculaire ≥ 60 bpm, ont été exclus. L'emploi de LANCORA® n'est pas recommandé chez ces patients en raison de l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité. LANCORA® est donc contre-indiqué chez les patients dépendant d'un stimulateur cardiaque (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Insuffisance cardiaque chronique

L'insuffisance cardiaque doit être stabilisée, sur les plans de l'état clinique du patient et des médicaments qu'il prend, avant d'envisager le traitement par LANCORA® (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Patients atteints d'hypotension

Les données sont limitées chez les patients atteints d'hypotension et par conséquent, LANCORA® doit être utilisé avec précaution chez ces patients. LANCORA® est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypotension sévère (pression artérielle inférieure à 90/50 mm Hg) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## Utilisation chez les patients hypertendus

Des épisodes d'augmentation de la pression artérielle non contrôlée ont été rapportés plus fréquemment sous ivabradine que sous placebo (LANCORA<sup>®</sup>, 7,1 %, par rapport à placebo, 6,1 %) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les patients hypertendus nécessitant un traitement par LANCORA<sup>®</sup>, on recommande de surveiller fréquemment la pression artérielle et de réévaluer régulièrement les traitements antihypertensifs.

## **Conduite et utilisation de machines**

Une étude spécifique visant à évaluer l'influence possible de symptômes visuels produits par LANCORA<sup>®</sup> sur l'aptitude à la conduite chez des volontaires en bonne santé n'a montré aucune altération de la conduite. Cependant, des cas d'altération de l'aptitude à conduire due à des troubles visuels ont été signalés après la commercialisation du produit. LANCORA<sup>®</sup> peut causer des phénomènes lumineux transitoires, principalement de type phosphènes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On doit tenir compte de la survenue possible de tels phénomènes lorsque les patients conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines dans les situations où des variations soudaines de l'intensité lumineuse peuvent se produire, en particulier lors de la conduite de nuit. Des étourdissements, de l'asthénie et de la fatigue ont également été signalés chez les patients traités par LANCORA<sup>®</sup> (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## **Fonction visuelle**

### Effets sur la vision

LANCORA<sup>®</sup> influence la fonction rétinienne. Des troubles visuels, notamment des phénomènes lumineux (phosphènes) et une vision trouble, ont fréquemment été rapportés chez les patients traités par LANCORA<sup>®</sup>. Ces effets étaient dépendants de la dose et liés au mode d'action pharmacologique de LANCORA<sup>®</sup> (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Jusqu'à maintenant, il n'existe aucune preuve étayant un effet toxique de LANCORA<sup>®</sup> sur la rétine. L'arrêt du traitement doit être envisagé s'il survient une détérioration inattendue de la fonction visuelle. En outre, il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant une rétinite pigmentaire.

## **Santé reproductive**

LANCORA<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes capables de procréer, à moins qu'elles n'utilisent un moyen de contraception approprié pendant le traitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **Surveillance et examens de laboratoire**

Une surveillance régulière des intervalles QT/QTc et PR est recommandée durant le traitement par LANCORA<sup>®</sup>.

## **Système nerveux**

### Accident vasculaire cérébral

L'emploi de LANCORA<sup>®</sup> n'est pas recommandé dans les suites immédiates d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un accident ischémique transitoire (AIT), car aucune donnée n'est disponible pour cette population de patients.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Grossesse

Les données sur l'utilisation de LANCORA® chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études sur la reproduction animale ont montré que cet agent exerce une toxicité embryofœtale et une tératogénicité chez les rates gravides (c.-à-d. hausse de la mortalité intra-utérine et postnatale, incidence accrue de fœtus présentant des anomalies cardiaques) et les lapines gravides (c.-à-d. augmentation de la perte d'embryons après l'implantation et faible nombre de fœtus présentant une ectrodactylie) à des niveaux d'exposition comparables à l'exposition clinique (selon l'aire sous la courbe [ASC]). Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Par conséquent, l'emploi de LANCORA® est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.2 Allaitement

Des études animales montrent que LANCORA® est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, LANCORA® est contre-indiqué durant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les femmes devant être traitées par LANCORA® doivent interrompre l'allaitement et choisir un autre mode d'alimentation pour leur enfant.

### 7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LANCORA® n'ont pas été établies dans la population pédiatrique, par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1 INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées (≥ 75 ans)

LANCORA® n'a été étudié que chez un nombre limité de patients de 75 ans et plus. L'étude SHIFT a mis en évidence un risque accru de bradycardie chez les patients de 75 ans et plus traités par LANCORA® à une dose initiale de 5 mg 2 fois par jour. L'incidence de bradycardie chez les patients de 75 ans et plus était de 7,4 % dans le groupe ivabradine et de 1,1 % dans le groupe placebo, comparativement à 4,6 % dans le groupe ivabradine et à 0,9 % dans le groupe placebo pour l'ensemble de la population de l'étude. Une dose initiale plus faible est donc recommandée chez les patients âgés (voir [14 ETUDES CLINIQUES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 7.1.5 Insuffisance hépatique

Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation de LANCORA® chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. L'emploi de LANCORA® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère étant donné qu'aucune étude dans cette population n'a été menée et qu'une forte augmentation de l'exposition systémique est prévisible (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 7.1.6 Insuffisance rénale

Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation de LANCORA® chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 mL/min), car aucune donnée n'est disponible chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une clairance de la créatinine entre 15 et 60 mL/min (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 8 Effets indésirables

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans l'étude SHIFT, menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, les effets indésirables les plus fréquents rapportés à des taux plus élevés sous LANCORA® que sous placebo étaient : fibrillation auriculaire, pression artérielle non contrôlée, bradycardie (symptomatique ou non), extrasystoles ventriculaires et effets visuels (phosphènes et vision trouble). Les troubles de la conduction (p. ex., bloc auriculoventriculaire et bloc de branche) ont également été rapportés fréquemment chez les patients traités par LANCORA®.

La proportion de patients ayant présenté des effets indésirables graves était semblable dans les deux groupes de traitement (42,4% sous LANCORA® et 45,4 % sous placebo). Les effets indésirables graves plus souvent rapportés sous LANCORA® que sous placebo étaient : fibrillation auriculaire, mort subite d'origine cardiaque, pneumonie et infarctus du myocarde (IM) (y compris IM aigu). Pendant l'étude, des cas de maladie du sinus, de bloc sino-auriculaire et de torsades de pointes ont été signalés uniquement chez les patients traités par LANCORA®.

Dans l'étude SHIFT, les principales causes de l'interruption ou de l'arrêt du traitement sans reprise de celui-ci étaient : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, baisse de la fréquence cardiaque et bradycardie.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Le profil d'innocuité de LANCORA® chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable a été évalué dans une étude axée sur les événements (étude SHIFT) comparant la morbidité et la mortalité sous LANCORA® (N = 3232) et sous placebo (N = 3260). Dans le cadre de l'étude, la médiane de la durée de traitement par LANCORA® était de 21,6 mois (voir [14 ETUDES CLINIQUES](#)).

**Tableau 3 – Effets indésirables par classe de système et d’organe signalés chez ≥ 1 % des patients et dont l’incidence était supérieure sous LANCORA® que sous placebo (étude SHIFT)**

<b>Classification par système et organe / Terme privilégié</b>	<b>LANCORA® (N* = 3232) n (%)</b>	<b>Placebo (N* = 3260) n (%)</b>
<b>Cardiovasculaire</b>		
Fibrillation auriculaire	267 (8,3)	217 (6,7)
Bradycardie (y compris bradycardie sinusale)	148 (4,6)	28 (0,9)
Extrasystoles ventriculaires	144 (4,5)	138 (4,2)
Infarctus aigu du myocarde/infarctus du myocarde	115 (3,6)	104 (3,2)
Flutter auriculaire	37 (1,1)	34 (1,1)
Bloc auriculoventriculaire (deuxième ou troisième degré)	32 (1,0)	18 (0,6)
Bloc de branche (gauche, droit, bilatéral)	38 (1,2)	35 (1,1)
<b>Troubles de l’oreille et du labyrinthe</b>		
Signes et symptômes liés aux troubles de l’oreille interne (vertige, vertige positionnel ou acouphènes)	33 (1,0)	14 (0,4)
<b>Troubles oculaires</b>		
Phosphènes	89 (2,8)	16 (0,5)
<b>Investigations</b>		
Baisse de la fréquence cardiaque (bradycardie asymptomatique)	181 (5,6)	45 (1,4)
Hausse du taux sanguin de créatinine	55 (1,7)	47 (1,4)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d’administration</b>		
Mort subite d’origine cardiaque	73 (2,3)	68 (2,1)

<b>Classification par système et organe / Terme privilégié</b>	<b>LANCORA® (N* = 3232) n (%)</b>	<b>Placebo (N* = 3260) n (%)</b>
Troubles asthéniques (fatigue, asthénie, malaise)	57 (1,8)	37 (1,1)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Hypokaliémie	33 (1,0)	26 (0,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	55 (1,7)	47 (1,4)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Pression artérielle non contrôlée	228 (7,1)	198 (6,1)

\* Population de l'analyse sur l'innocuité

### Symptômes visuels

Les phénomènes lumineux (phosphènes) rapportés à l'emploi de LANCORA® sont décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel, des halos, une décomposition des images (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées ou des images multiples (persistance rétinienne). En général, les phosphènes sont signalés dans les 2 premiers mois de traitement et sont décrits comme des effets intermittents déclenchés par des variations soudaines de l'intensité lumineuse. Ils découlent d'un effet de LANCORA® sur les photorécepteurs rétiniens (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Dans la plupart des cas, les effets sont d'intensité légère à modérée, disparaissent de façon spontanée pendant le traitement ou sont réversibles après l'arrêt du traitement.

#### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Non applicable

#### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents dans la liste ci-dessous ont été signalés à une plus grande fréquence sous LANCORA® que sous placebo dans le cadre de l'étude SHIFT.

#### Troubles cardiaques :

Fibrillation ventriculaire, troubles de la fonction du nœud sinusal (p. ex., maladie du sinus; bloc sino-auriculaire), incompétence des valvules cardiaques, torsades de pointes

**Troubles oculaires :** Vision trouble, trouble visuel, photophobie, distorsion des couleurs

**Investigations :** Allongement de l'intervalle QT à l'EKG

**Troubles du système nerveux :** Accident ischémique transitoire

**Troubles gastro-intestinaux :** Nausées

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration :** Froideur des extrémités

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Arthralgie

**Troubles vasculaires :** Hypotension orthostatique, claudication intermittente

### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents**

Non applicable

### **8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

#### **Résultats d'études cliniques**

Pendant l'étude SHIFT, on n'a observé aucun changement d'importance clinique dans les paramètres biochimiques et hématologiques des patients traités par LANCORA®.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Les effets indésirables énumérés plus bas proviennent de toutes les sources de déclarations.

**Troubles sanguins et lymphatiques :** Éosinophilie

<b>Troubles métaboliques et nutritionnels :</b>	Hyperuricémie
<b>Troubles du système nerveux :</b>	Céphalées, surtout au cours du premier mois du traitement, syncope
<b>Troubles oculaires :</b>	Diplopie, déficience visuelle
<b>Troubles cardiaques :</b>	Bloc auriculoventriculaire du premier degré (allongement de l'intervalle PQ à l'ECG), palpitations, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie ventriculaire
<b>Troubles vasculaires :</b>	Hypotension, possiblement liée à la bradycardie
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	Dyspnée
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	Constipation, diarrhée, douleur abdominale
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</b>	Angio-œdème, éruption cutanée, érythème, prurit, urticaire
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :</b>	Spasmes musculaires

## 9 Interactions médicamenteuses

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

LANCORA<sup>®</sup> (comprimés d'ivabradine) est métabolisé exclusivement par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et est un très faible inhibiteur de cette enzyme. Des études sur les interactions médicament-médicament ont permis d'établir que les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques de LANCORA<sup>MC</sup> et que les inducteurs du CYP3A4 les diminuent. L'exposition accrue à l'ivabradine peut exacerber la bradycardie et les troubles de la conduction (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'emploi concomitant de LANCORA<sup>®</sup> et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 qui réduisent la fréquence cardiaque lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie (c.-à-d. diltiazem et vérapamil) est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut faire preuve de prudence lors de

l'utilisation concomitante de LANCORA® avec d'autres d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 dépourvus d'effets dépresseurs sur la fréquence cardiaque, car les concentrations plasmatiques de LANCORA® seront accrues. On doit utiliser une dose initiale plus faible de LANCORA® et surveiller la fréquence cardiaque du patient.

La prudence est de mise lorsque LANCORA® est administré en concomitance avec des inducteurs du CYP3A4 ([Tableau 4](#)) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il a été démontré que LANCORA® n'exerce aucune influence sur le métabolisme et les concentrations plasmatiques des autres substrats du CYP3A4, à l'exception de la simvastatine.

On doit éviter l'emploi concomitant de LANCORA® et de médicaments allongeant l'intervalle QT, car l'effet dépresseur de LANCORA® sur la fréquence cardiaque pourrait accroître l'allongement de l'intervalle QT. S'il est jugé nécessaire d'administrer cette association médicamenteuse, on doit surveiller attentivement la fonction cardiaque (ECG à 12 dérivations) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune interaction médicament-comportement n'a été établie pour Lancora®.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p><b>Inhibiteurs puissants du CYP3A4</b></p> <p>Kétoconazole</p>	ÉC	L'administration concomitante de kétoconazole à 200 mg 1 fois par jour et d'une dose unique d'ivabradine à 10 mg augmente l'ASC plasmatique de l'ivabradine de 7 à 8 fois et la C <sub>max</sub> de 3 à 4 fois.	On s'attend à ce que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., itraconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, atazanavir et nelfinavir) aient des effets semblables. L'utilisation concomitante de LANCORA® et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Josamycine	ÉC	L'administration concomitante de josamycine à 1000 mg 2 fois par jour et d'ivabradine augmente l'ASC plasmatique de l'ivabradine de 7 à 9 fois.	
<p><b>Inhibiteurs modérés du CYP3A4 diminuant la fréquence cardiaque</b> (p. ex., diltiazem et vérapamil)</p>	ÉC	L'administration concomitante de diltiazem (120 mg 2 fois par jour) ou de vérapamil (120 mg 2 fois par jour) et d'ivabradine augmente de 2 à 3 fois l'ASC plasmatique de l'ivabradine et entraîne une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 5 bpm.	L'utilisation concomitante de LANCORA® et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 diminuant la fréquence cardiaque (c.-à-d. diltiazem ou vérapamil) est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).

<p><b>Inhibiteurs modérés du CYP3A4</b> (p. ex., fluconazole)</p>	<p>T</p>	<p>Aucune étude d'interaction médicament-médicament avec le fluconazole n'a été menée. On s'attend à des augmentations cliniquement significatives de l'exposition à l'ivabradine.</p>	<p>En cas d'utilisation concomitante de LANCORA® et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex., fluconazole), une dose initiale plus faible de LANCORA® (2,5 mg deux fois par jour) est recommandée avec une surveillance de la fréquence cardiaque (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>).</p>
<p><b>Inducteurs du CYP3A4</b> (p. ex., rifampicine, barbituriques et phénytoïne)</p>	<p>T</p>	<p>Aucune étude d'interaction médicament-médicament avec les inducteurs du CYP3A4 n'a été effectuée. On s'attend à des réductions cliniquement significatives de l'exposition à l'ivabradine.</p>	<p>Le traitement par LANCORA® peut être débuté et augmenté aux doses habituellement recommandées. Si le traitement par l'inducteur du CYP3A4 doit être interrompu, il est recommandé de surveiller étroitement la fréquence cardiaque, et il pourrait être nécessaire de réduire la dose de LANCORA® (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> et <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>).</p>
<p><b>Agents allongeant l'intervalle QT</b> (p. ex., antiarythmiques, antipsychotiques, antidépresseurs, opioïdes, antibiotiques, antipaludéens, antifongiques, antagonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>3</sub>, inhibiteurs de la tyrosine kinase, inhibiteurs de l'histone déacétylase, agonistes</p>	<p>ÉC, T</p>	<p>Le mode d'action de l'ivabradine est associé à la diminution de la fréquence cardiaque. Cet effet peut accroître l'allongement de l'intervalle QT produit par d'autres médicaments et entraîner des arythmies sévères.</p>	<p>L'utilisation concomitante de LANCORA® et d'un médicament allongeant l'intervalle QT doit être évitée. S'il est jugé nécessaire d'administrer cette association médicamenteuse, la fonction cardiaque devra être surveillée attentivement (ECG à 12 dérivations). Selon les résultats de l'ECG à 12 dérivations, la dose pourra être diminuée ou le traitement arrêté.</p>

<p>des récepteurs <math>\beta_2</math>-adrénergiques et médicaments tels que la dompéridone et la pentamidine)</p> <p>Imipramine</p>	<p>ÉC</p>	<p>Dans une étude spécifique, l'utilisation concomitante de LANCORA® et d'imipramine n'a pas entraîné d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc.</p>	<p>Les données tirées de cette étude sont limitées et ne peuvent être extrapolées à tous les antipsychotiques. Pour les antipsychotiques connus pour allonger l'intervalle QT, la recommandation est la même que pour tout autre médicament allongeant l'intervalle QT. L'utilisation concomitante de ces agents et de LANCORA® devrait être évitée. S'il est jugé nécessaire d'administrer cette association médicamenteuse, la fonction cardiaque devra être surveillée attentivement (ECG à 12 dérivation).</p>
<p><b>Diurétiques hypokaliémiants</b> (p. ex., diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse)</p>	<p>T</p>	<p>L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie. Comme LANCORA® entraîne 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, qu'il soit congénital ou provoqué par une substance.</p>	<p>Il faut faire preuve de prudence et une surveillance étroite de la fonction cardiaque est recommandée (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p>

<b>Agents abaissant la fréquence cardiaque</b>	T	L'utilisation concomitante de LANCORA® et d'autres médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque peut entraîner une bradycardie excessive en raison de l'addition des effets.	Il faut faire preuve de prudence et une surveillance de la fonction cardiaque est recommandée.
Amiodarone	ÉC, T	L'utilisation concomitante de LANCORA® et d'amiodarone peut accroître le risque d'allongement de l'intervalle QT, de fibrillation auriculaire et de bradycardie excessive.  Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée dans une étude chez 12 patients présentant une maladie coronarienne et recevant LANCORA® (10 mg deux fois par jour) en association avec l'amiodarone (200 mg une fois par jour).	L'utilisation concomitante de LANCORA® et d'amiodarone devrait être évitée. S'il est jugé nécessaire d'administrer cette association médicamenteuse, la fonction cardiaque devra être surveillée attentivement.
Simvastatine	ÉC	L'administration concomitante d'ivabradine et de simvastatine n'a pas modifié l'exposition à l'ivabradine, mais l'exposition à la simvastatine a diminué jusqu'à 50 %.	Il faut faire preuve de prudence.

Légende : É = étude de cas; ÉC = essai clinique; T = théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'exposition à LANCORA® a plus que doublé lors de la consommation de jus de pamplemousse (inhibiteur modéré du CYP3A4). La consommation de jus de pamplemousse doit donc être évitée pendant le

traitement par LANCORA®.

Après l'administration de chlorhydrate d'ivabradine avec un repas riche en lipides et en calories, l'absorption de l'ivabradine a été retardée d'environ 0,5 heure, et le taux et l'ampleur de l'absorption d'ivabradine ont augmenté d'environ 45 % et 42 %, respectivement, comparativement à l'administration à jeun. Par conséquent, il est recommandé de prendre LANCORA® avec des aliments.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Il a été démontré que l'emploi de LANCORA® à 10 mg deux fois par jour en association avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*, inducteur du CYP3A4) diminue de moitié l'ASC de LANCORA®. La prise de millepertuis doit donc être évitée pendant le traitement par LANCORA®.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves/méthodes de laboratoire n'a été établie.

# 10 Pharmacologie clinique

## 10.1 Mode d'action

LANCORA® est un agent diminuant la fréquence cardiaque qui bloque le canal activé par hyperpolarisation et contrôlé par les nucléotides cycliques (HCN), responsable du courant *pacemaker*  $I_f$  régulant la fréquence cardiaque. Dans des études d'électrophysiologie clinique, un allongement de l'intervalle auriculo-hissien (AH) et de l'intervalle PR a aussi été démontré, ce qui met en évidence l'effet de l'ivabradine sur la conduction à travers le nœud auriculoventriculaire.

LANCORA® peut également inhiber le courant rétinien  $I_h$ . Ce courant, très semblable au courant cardiaque  $I_f$ , joue un rôle dans l'inhibition temporaire de la réponse de la rétine aux stimuli (lumières vives). Lors de l'exposition à des facteurs déclenchants (p. ex., changements rapides de la luminosité), le blocage partiel du courant  $I_h$  par LANCORA® pourrait être à l'origine des phénomènes lumineux éprouvés par les patients. Les phénomènes lumineux (phosphènes) sont décrits comme une augmentation transitoire de la luminosité dans une zone limitée du champ visuel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 10.2 Pharmacodynamie

LANCORA® entraîne une réduction dose-dépendante de la fréquence cardiaque (FC). L'ampleur de la réduction de la FC est liée à la FC au début du traitement, c'est-à-dire que plus la FC initiale est élevée, plus la réduction de la FC sera marquée. L'analyse de la réduction de la FC par rapport à la dose indique un effet de plateau à des doses supérieures à 20 mg deux fois par jour.

Dans une étude clinique faisant appel à l'ECG conduite chez des patients atteints d'une affection préexistante du système de conduction (bloc auriculoventriculaire du premier ou du deuxième degré, ou bloc de branche gauche ou droit), l'administration d'une dose unique d'ivabradine (0,20 mg/kg) par voie intraveineuse a démontré un ralentissement de la fréquence cardiaque globale d'environ 15 bpm une heure après le traitement et un allongement de la durée moyenne de l'intervalle auriculo-hissien (AH) (de 27 ms) et de l'intervalle PR (de 29 ms).

LANCORA<sup>®</sup> n'exerce aucun effet inotrope négatif. En outre, il a été démontré que l'ivabradine produit un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT non corrigé lorsque la fréquence cardiaque diminue.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'ivabradine chez les patients<sup>#</sup> après l'administration orale de doses répétées de 5 mg deux fois par jour**

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub>	t <sub>½</sub> (h)	AUC <sub>τ</sub> (ng.h/mL)	CL		Vd (L)*
					CL <sub>T</sub> (L/h)	CL <sub>R</sub>	
<b>Chlorhydrate d'ivabradine</b>	22 ± 6,3	-	2,1 ± 0,31	123 ± 46	23 ± 4,4	4,2 ± 0.9	108 ± 21

#, patients atteints de maladie coronarienne; \*, administration d'une dose unique par voie i.v.

#### Absorption

Après l'administration orale à des sujets à jeun, LANCORA<sup>®</sup> atteint un pic de concentration plasmatique en approximativement 1 heure. La biodisponibilité orale absolue de l'ivabradine est proche de 40 %, en raison de l'effet de premier passage intestinal et hépatique.

Après l'administration de chlorhydrate d'ivabradine avec un repas riche en lipides et en calories, l'absorption de l'ivabradine a été retardée d'environ 0,5 heure, et le taux et l'ampleur de l'absorption ont augmenté d'environ 45 % et 42 %, respectivement, comparativement à l'administration à jeun. Il est donc recommandé de prendre LANCORA<sup>®</sup> avec des aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### Distribution

LANCORA<sup>®</sup> est lié à environ 70 % aux protéines plasmatiques, et son volume de distribution est d'environ 100 L.

#### Métabolisme

LANCORA<sup>®</sup> est largement métabolisé par le foie et l'intestin, par un processus d'oxydation impliquant uniquement le CYP3A4. Le métabolite actif principal est le dérivé N-déméthylé (S 18982), dont les taux plasmatiques sont environ 40 % de ceux de la molécule mère. Il est doté de propriétés pharmacocinétiques semblables et de propriétés pharmacodynamiques de puissance équivalente à celles de l'ivabradine. La biotransformation de ce métabolite actif est également effectuée par le CYP3A4. L'ivabradine a une faible affinité pour le CYP3A4 et ne démontre aucun signe d'induction ou d'inhibition enzymatique. Ainsi, ce composé est peu susceptible de modifier le métabolisme ou les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4. En revanche, les inducteurs et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent exercer un effet sur les concentrations plasmatiques d'ivabradine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## Élimination

La demi-vie principale de LANCORA<sup>®</sup> est de 2 heures et sa demi-vie effective, d'environ 6 à 10 heures. La clairance totale est d'environ 24 L/h et la clairance rénale, d'approximativement 4,2 L/h. Les métabolites et les petites quantités de la molécule mère sont excrétés en proportions semblables dans les selles et l'urine. Environ 4 % d'une dose orale sont excrétés de manière inchangée dans l'urine.

## Linéarité/non-linéarité

La cinétique de l'ivabradine est à peu près linéaire pour des doses orales comprises entre 4 et 32 mg.

## Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Des analyses ont montré qu'il existe une corrélation quasi-linéaire entre les concentrations plasmatiques d'ivabradine et de son métabolite actif, S 18982, et la baisse de la fréquence cardiaque, pour des doses orales d'ivabradine allant jusqu'à 20 mg deux fois par jour. À des doses plus élevées, la corrélation entre la dose d'ivabradine et la fréquence cardiaque atteint un plateau. L'exposition accrue à l'ivabradine, après l'administration concomitante d'ivabradine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, peut provoquer une baisse excessive de la fréquence cardiaque. Cette association médicamenteuse est donc contre-indiquée. De même, on s'attend à ce que l'administration concomitante d'ivabradine et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 entraîne des hausses cliniquement significatives de l'exposition à l'ivabradine. Par conséquent, une dose initiale plus faible d'ivabradine et une surveillance de la fréquence cardiaque sont recommandées lors de l'utilisation d'une telle association (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents:** La pharmacocinétique de LANCORA<sup>®</sup> n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans. D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LANCORA n'ont pas été établies dans la population pédiatrique, par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. (voir [1 INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Étude chez les enfants** Une étude de détermination de la dose de phase II/III, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo et randomisée (selon un rapport de 2 ivabradine : 1 placebo), a été menée auprès de 116 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique en rythme sinusal associée à une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG)  $\leq 45\%$  secondaire à une cardiomyopathie dilatée. Ces patients étaient âgés de 6 mois à moins de 18 ans, recevaient des traitements standards pour l'insuffisance cardiaque (p. ex., diurétiques, antagonistes de l'aldostérone, inhibiteurs de l'ECA, bêta-bloquants, digoxine), et leur état était stable sous ces traitements depuis au moins 4 semaines. L'étude incluait 17 patients de 6 à 12 mois, 36 patients de 1 à 3 ans et 63 patients de 3 à 18 ans. La dose d'instauration était de 0,02 mg/kg 2 fois par jour dans le sous-groupe de patients âgés de 6 à 12 mois, de 0,05 mg/kg 2 fois par jour dans le groupe des 1 à 3 ans et le groupe des 3 à 18 ans au poids inférieur à 40 kg, et de 2,5 mg 2 fois par jour dans le groupe des 3 à 18 ans au poids supérieur ou égal à 40 kg. La dose a été ajustée selon la réponse thérapeutique jusqu'à l'atteinte d'une dose maximale de 0,2 mg/kg 2 fois par jour, 0,3 mg/kg 2 fois par jour et 15 mg 2 fois par jour, respectivement. Dans cette étude, l'ivabradine a

été administrée deux fois par jour par voie orale sous forme de formulation liquide (< 40 kg) ou de comprimés (≥ 40 kg). La fréquence cardiaque a été réduite de 20 %, sans bradycardie (seuil de fréquence cardiaque prédéfini selon le sous-groupe d'âge), chez 69,9 % des patients du groupe ivabradine *versus* à 12,2 % des patients du groupe placebo lors de la période de titration de 2 à 8 semaines (risque relatif approché : E = 17,24, IC à 95 % [5,91 à 50,30]). La FÉVG moyenne a augmenté de 31,9 % à 47,1 % après 12 mois dans le groupe ivabradine *versus* de 35,0 % à 44,5 % dans le groupe placebo. Il y a eu une amélioration des symptômes selon la classification NYHA/de ROSS chez 37,7 % des patients traités par ivabradine *versus* chez 25,0 % des patients dans le groupe placebo. Ces améliorations n'étaient pas statistiquement significatives. Après un an, le profil d'innocuité était similaire à celui décrit chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique, bien que le petit nombre de patients participant à l'étude limitait l'interprétation des données. Davantage de patients du groupe ivabradine que du groupe placebo ont présenté un allongement corrigé (correction de Fridericia) de l'intervalle QT supérieur à 450 ms et/ou une variation par rapport au départ supérieure à 30 ms. Cette étude incluait seulement un nombre limité de patients dans chaque sous-groupe d'âge, ce qui restreint la capacité de tirer des conclusions. Par conséquent, l'étude est jugée insuffisante pour appuyer une indication dans la population pédiatrique. Les effets de l'ivabradine à long terme sur la croissance, le développement et/ou la maturation des organes et des appareils et systèmes, ainsi que l'efficacité du traitement par ivabradine à long terme pendant l'enfance et l'adolescence en vue de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, n'ont pas encore été étudiés.

- **Personnes âgées** : Aucune différence pharmacocinétique (ASC, C<sub>max</sub>) n'a été observée entre des patients âgés (≥ 65 ans) ou très âgés (≥ 75 ans) et la population générale.
- **Sexe** : Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les hommes et les femmes.
- **Origine ethnique** : Aucune différence pharmacodynamique n'a été observée entre les patients asiatiques et les patients caucasiens. Aucun autre groupe ethnique ou racial n'a été étudié.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique de l'ivabradine a été évaluée chez des patients présentant un score de Child-Pugh allant jusqu'à B7 et n'a montré pratiquement aucune différence comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : L'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 15 et 60 mL/min) a un impact minime sur la pharmacocinétique de LANCORA®. Aucune donnée n'est disponible chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Études BEAUTIFUL et SIGNIFY : Aucun bénéfice chez les patients atteints de maladie coronarienne stable accompagnée ou non d'insuffisance cardiaque stable**

L'étude BEAUTIFUL était une étude de phase III internationale, multicentrique, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo et à répartition aléatoire et axée sur les événements. 10 917 adultes ayant des antécédents documentés de maladie coronarienne associée à une

dysfonction ventriculaire gauche (FEVG <40 %), qui étaient en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque au repos était supérieure ou égale à 60 bpm, ont été inclus dans cette étude. La plupart des patients présentaient une maladie de classe II (61,4 %) ou III (23,2 %), selon la classification NYHA, et aucun d'eux ne présentait une maladie de classe IV. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport 1:1 pour recevoir un placebo ou de l'ivabradine à une dose initiale de 5 mg 2 fois par jour, et la dose pouvait être augmentée jusqu'à un maximum de 7,5 mg 2 fois par jour, selon la fréquence cardiaque au repos et la tolérance. La durée moyenne du traitement par l'ivabradine était de  $15,8 \pm 8,6$  mois (médiane = 18 mois). Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant les événements suivants (premier événement à survenir) : mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour infarctus aigu du myocarde et les hospitalisations pour survenue ou aggravation d'une insuffisance cardiaque. Dans cette population de patients, il a été démontré que l'ivabradine ne procure aucun bénéfice comparativement au placebo pour ce qui est de la survenue du critère principal. L'estimation de l'effet du traitement (c.-à-d. rapport des risques instantanés [RRI] [IC à 95 %]) était de 1,00 [0,91 à 1,10],  $p = 0,945$ .

L'étude SIGNIFY était une étude de phase III internationale, multicentrique, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo et à répartition aléatoire et axée sur les événements. 19 102 patients atteints de maladie coronarienne documentée sans signe clinique d'insuffisance cardiaque, qui étaient en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque au repos était supérieure ou égale à 70 bpm, ont été inclus dans cette étude. La dose initiale d'ivabradine était de 7,5 mg 2 fois par jour et pouvait ensuite être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg 2 fois par jour, selon la fréquence cardiaque au repos et la tolérance. La durée moyenne du traitement par l'ivabradine a été de  $24,5 \pm 11,0$  mois (médiane = 24,1 mois). Le critère principal était un critère combiné associant les événements suivants (premier événement à survenir) : mortalité cardiovasculaire et infarctus du myocarde non-fatal. Dans cette population de patients, il a été démontré que l'ivabradine ne procure aucun bénéfice comparativement au placebo pour ce qui est de la survenue du critère principal. L'estimation de l'effet du traitement (c.-à-d. RRI [IC à 95 %]) était de 1,08 [0,96 à 1,20],  $p = 0,1969$ . La survenue des deux événements composant le critère principal était supérieure sous ivabradine comparativement au placebo.

## 11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver LANCORA® à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

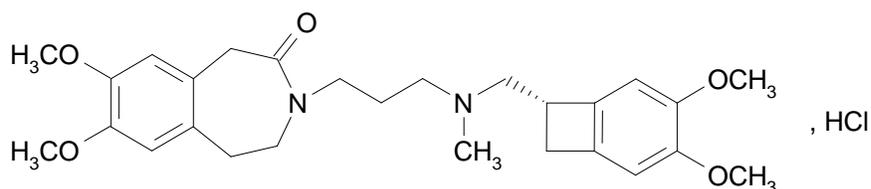
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune: Ivabradine (INN), chlorhydrate d'ivabradine (INN.M)

Nom chimique : Chlorhydrate de 3-(3-(((7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)méthyl)méthyl amino} propyl)-1,3,4,5-tétrahydro-7,8-diméthoxy-2H-3-benzazépin-2-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{27}H_{36}N_2O_5$ , HCl, 505,1 (468,593 + 36,461)

Structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'ivabradine est une poudre blanche ou jaunâtre.

Il est facilement soluble dans l'eau, le diméthylsulfoxyde, le méthanol et le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol et légèrement soluble dans l'acétone. Le chlorhydrate d'ivabradine a une activité optique et se présente sous la forme de l'isomère S.

## 14 Études cliniques

### 14.1 Études cliniques par indication

**Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients de l'étude SHIFT<sup>MC</sup> appuyant l'indication pour l'insuffisance cardiaque chronique**

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
CL3-063	Étude de phase III internationale axée sur les événements visant à comparer la morbidité et la mortalité, multicentrique, en double-aveugle, avec groupes parallèles, à répartition aléatoire et contrôlée <i>versus</i> placebo (avec traitement de fond conforme aux traitements standards)	Comprimés LANCORA® à 2,5 mg, 5 mg ou 7,5 mg, ou placebo, deux fois par jour  Voie d'administration : orale  Durée de l'étude : 3,5 ans  Durée du traitement (moyenne [médiane]) : 20,1 [21,6] mois  Durée du suivi (moyenne [médiane]) : 21,9 [22,9] mois	N = 6,505  LANCORA®  n=3,241  Placebo  n=3,264	60 ± 11 ans (19 à 92 ans)  < 65 ans = 62 % ≥ 65 ans = 38 % ≥ 75 ans = 11 %	Hommes: 76%  Femmes: 24%

ÉT : écart-type

SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the I<sub>f</sub> inhibitor ivabradine Trial*) était une étude menée auprès d'adultes présentant une insuffisance cardiaque chronique stable de classe NYHA II, III ou IV, qui étaient en rythme sinusal, et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG) était de 35 % ou moins et la fréquence cardiaque au repos initiale, de 70 bpm ou plus, tel que documenté par un ECG standard à 12 dérivations. Les patients avaient été hospitalisés pour aggravation de l'IC dans les 12 mois précédant la sélection, et leur état était stable depuis au moins 4 semaines sur les plans des conditions cliniques et de la médication pour l'insuffisance cardiaque chronique.

Les patients n'étaient pas admissibles à l'étude dans les cas suivants : infarctus du myocarde ou revascularisation coronarienne (< 2 mois); accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire (< 4 semaines); resynchronisation cardiaque (< 6 mois); décharge administrée par un défibrillateur automatique implantable (< 6 mois); stimulateur cardiaque avec stimulation auriculaire ou ventriculaire ≥ 40 % du temps ou un seuil de stimulation ≥ 60 bpm; cardiopathie congénitale; maladie valvulaire grave (c.-à-d. sténose ou régurgitation); fibrillation ou flutter auriculaire permanent, maladie du sinus; bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré; antécédents familiaux de syndrome du QT long ou syndrome du QT long congénital; anémie (taux d'hémoglobine < 110 g/L); hypertension grave ou non maîtrisée; pression artérielle systolique en position assise < 85 mm Hg ou hypotension symptomatique.

Au début de l'étude SHIFT, les caractéristiques démographiques de la population étaient : durée moyenne (médiane) de l'insuffisance cardiaque, 3,5 ans (2,0 ans); fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne, 29 %, et fréquence cardiaque au repos moyenne, 80 battements par minute (médiane = 77 battements par minute). Les autres caractéristiques initiales sont présentées au [Tableau 7](#). Un petit nombre de patients étaient porteurs d'un défibrillateur automatique implantable (3,2 %) ou d'un appareil de resynchronisation cardiaque (1,1 %).

**Tableau 7 – Caractéristiques initiales de l'ensemble de la population de l'étude SHIFT (patients répartis aléatoirement : fréquence cardiaque au repos initiale ≥ 70 bpm)**

	Patients répartis aléatoirement (%)
<b>Origine ethnique</b>	
Caucasiens	88,7 %
Asiatiques	8,2 %
Noirs	1,2 %
Autres	2,0 %
<b>Classe d'insuffisance cardiaque (NYHA)</b>	
II	48,7 %
III	49,5 %
IV	1,7 %
<b>Insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique</b>	67,9 %
<b>Antécédents médicaux</b>	
Diabète	30,4 %
Hypertension	66,3 %

Au moment de la répartition aléatoire, les patients recevaient des traitements standards pour l'insuffisance cardiaque chronique comprenant des bêta-bloquants (89,5 %), des inhibiteurs de l'ECA et/ou ARA (91 %), des diurétiques (83 %), des anti-aldostérones (60 %) et digoxine (22 %). Onze pour cent des patients de l'étude ont déclaré ne prendre aucun bêta-bloquant en raison de contre-indications, surtout liées à la maladie pulmonaire obstructive chronique, à l'hypotension, à l'asthme et à la décompensation cardiaque. Dans le cadre du protocole de l'étude, ceux qui pouvaient tolérer les bêta-bloquants devaient prendre la dose maximale tolérée au moment de la répartition aléatoire. Vingt-six pour cent de la population de l'étude (soit 1488 patients) traités par des bêta-bloquants recevaient les doses cibles recommandées par les lignes directrices. Les principales raisons documentées pour ne pas recevoir les doses cibles étaient : hypotension, fatigue, dyspnée, étourdissements, antécédents de décompensation cardiaque et bradycardie.

Tous les sujets ont reçu LANCORA® à 5 mg (ou un placebo apparié) deux fois par jour comme posologie initiale. La dose était ajustée 14 jours plus tard en fonction de la fréquence cardiaque au repos et de la tolérance du patient, selon le schéma présenté plus bas. Au jour 28 et à toutes les visites ultérieures, la posologie a été réévaluée en appliquant la même méthodologie. Au jour 28, 65,5 %, 26,0 % et 8,5% des patients traités par LANCORA® prenaient les doses de 7,5 mg, 5 mg et 2,5 mg deux fois par jour, respectivement. Trois pour cent avaient cessé de prendre le médicament, surtout en raison d'une bradycardie.

**Tableau 8 - Recommandations posologiques en fonction de la fréquence cardiaque**

<b>D014</b>		
<b>Dose reçue</b>	<b>État</b>	<b>Dose à prescrire</b>
<b>5 mg 2 f.p.j.</b>	FC > 60 bpm	<b>7,5 mg 2 f.p.j.</b>
<b>5 mg 2 f.p.j.</b>	50 bpm ≤ FC ≤ 60 bpm	<b>5 mg 2 f.p.j.</b>
<b>5 mg 2 f.p.j.</b>	FC < 50 bpm ou B*	<b>2,5 mg 2 f.p.j.</b>

*B\* : signes ou symptômes considérés comme associés à la bradycardie.*

Dans l'étude SHIFT, 2548 patients (79 %) ont été exposés à LANCORA<sup>MC</sup> pendant au moins 12 mois, 1141 (35 %), pendant au moins 24 mois, et 15 (0,5 %), pendant au moins 36 mois. Les patients ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à la fin de l'étude, qu'ils aient cessé ou non de prendre le médicament à l'étude (durée moyenne du suivi : 22,1 mois).

### **Résultats de l'étude**

L'étude SHIFT avait pour objectif principal de déterminer si LANCORA® (ivabradine) était supérieur au placebo lorsqu'il était utilisé en association aux traitements standards de l'IC chronique dans la réduction du risque d'événements faisant partie du critère principal combiné : mortalité cardiovasculaire (CV) ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

L'étude SHIFT a permis de démontrer que dans la série de patients répartis au hasard, LANCORA® s'est révélé supérieur au placebo, produisant une réduction de 18 % du risque relatif et une réduction de 4,2 % du risque absolu de survenue du critère principal combiné (premier événement à survenir) : mortalité CV ou hospitalisation pour aggravation de l'IC (RRI [IC à 95 %] : 0,82 [0,75 à 0,90];  $p < 0,0001$ ) ([Tableau 9](#)). L'effet du traitement reflétait une diminution du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, il n'a pas été observé d'effet favorable sur la mortalité CV (un des composants du paramètre principal) ([Tableau 9](#)). Dans l'ensemble de la population de l'étude, LANCORA® n'a produit aucun bénéfice statistiquement significatif sur la mortalité CV.

**Tableau 9 - Résultats relatifs aux critères principal et secondaires pour les patients répartis aléatoirement de l'étude SHIFT**

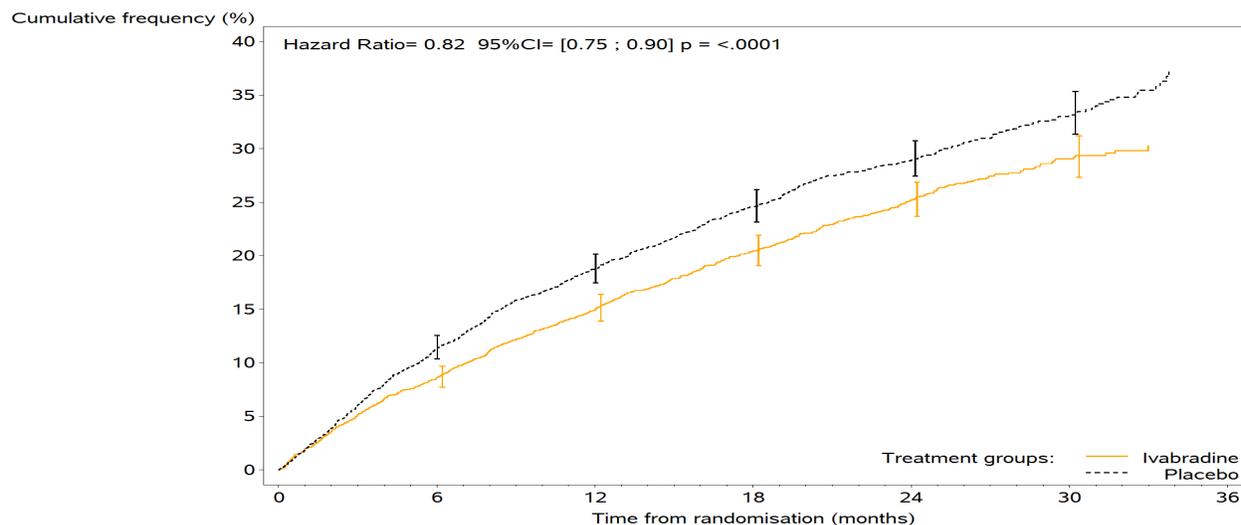
Paramètre	LANCORA® (N = 3241)			Placebo (N = 3264)			RRI	[IC à 95 %]	Valeur p
	n	%	% AP	n	%	% AP			
Critère principal combiné : délai avant la survenue du premier des événements suivants : hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou mortalité cardiovasculaire <sup>a</sup>	793	24,5	14,5	937	28,7	17,7	0,82	[0,75 à 0,90]	< 0,0001
Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque	505	15,6	9,2	660	20,2	12,5			
Mortalité cardiovasculaire (premier événement)	288	8,9	4,8	277	8,5	4,7			
Sujets présentant un événement, quel que soit le moment :									
Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque <sup>b</sup>	514	15,9	9,4	672	20,6	12,7	0,74	[0,66 à 0,83]	< 0,0001
Mortalité cardiovasculaire <sup>b</sup>	449	13,9	7,5	491	15,0	8,3	0,91	[0,80 à 1,03]	0,128
Autres critères secondaires :									
Mortalité toutes causes	503	15,52	8,5	552	16,91	16,9	0,90	[0,80 à 1,02]	
Décès par IC	113	3,49	1,9	151	4,63	4,6	0,74	[0,58 à 0,94]	
Hospitalisation toutes causes	1231	37,98	26,5	1356	41,54	30,0	0,89	[0,82 à 0,96]	
Hospitalisation pour raisons CV	977	30,15	19,8	1122	34,38	23,5	0,85	[0,78 à 0,92]	

<sup>a</sup> Les sujets qui sont décédés le premier jour de leur hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque sont comptés sous « Mortalité cardiovasculaire ».

<sup>b</sup> Les analyses des critères secondaires n'ont pas été planifiées de façon prospective en vue de la correction pour multiplicité. N : nombre de patients à risque; n : nombre de patients ayant présenté un événement faisant partie du critère; % : taux d'incidence = (n/N) x 100; % AP : taux d'incidence annuel = (n/nombre d'années-patients) x 100; RRI : rapport des risques instantanés; IC : intervalle de confiance; CV : cardiovasculaire. Le RRI dans les groupes de traitement (ivabradine/placebo) a été estimé selon un modèle ajusté de Cox à risques proportionnels, avec la prise de bêta-bloquants au moment de la répartition aléatoire (oui/non) comme covariable; valeur p : test de Wald.

La courbe de Kaplan-Meier pour l'analyse du critère principal combiné montre que les courbes de traitement ont commencé à diverger trois mois après le début du traitement ([Figure 1](#)). Les données sur l'efficacité et l'innocuité de LANCORA® au-delà de 30 mois de traitement sont limitées.

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour l'analyse du délai avant la survenue du premier événement faisant partie du critère principal combiné (mortalité CV ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque) chez les patients répartis aléatoirement**



Nber of patients at risk*	3241/3264	2928/2868	2600/2489	2173/2061	1191/1089	447/439	16/17
Cumul. nber of endpoints*	0/0	276/366	477/604	638/775	745/876	788/922	793/937
Cumul. frequency (%)*	0.0/0.0	8.6/11.3	14.9/18.7	20.4/24.6	25.2/28.9	29.0/33.1	30.3/37.3

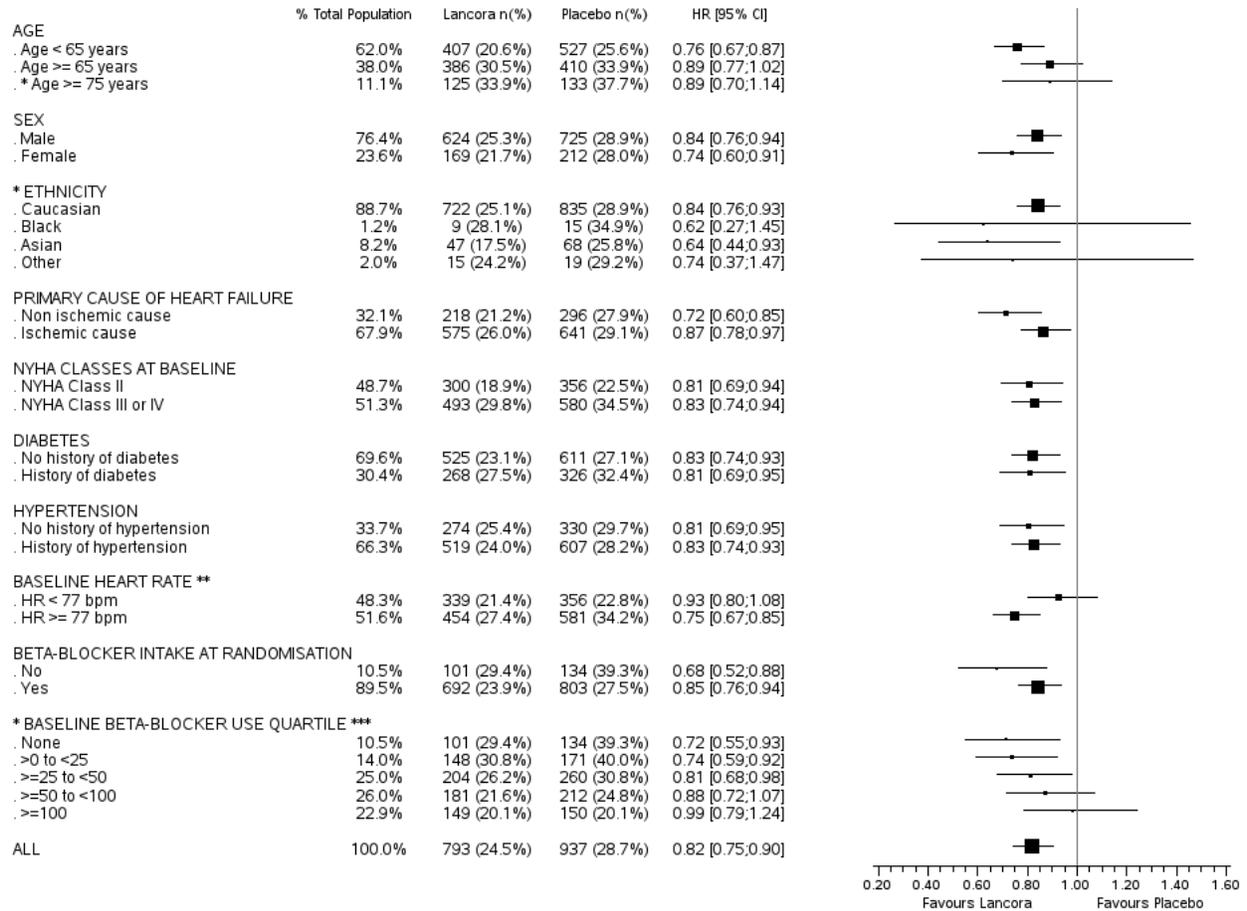
\*:Ivabradine/Placebo

L'effet maximal de LANCORA® sur la fréquence cardiaque a été rapporté après 28 jours de traitement et correspondait à une diminution moyenne par rapport au départ de 15 battements par minute comparativement à une diminution de 5 battements par minute dans le groupe placebo. Entre le début de l'étude et la dernière visite après la répartition aléatoire, une amélioration de la classe NYHA de l'insuffisance cardiaque selon la classification a été rapportée chez 887 patients (27,6 %) sous LANCORA® par rapport à 776 patients (24,0 %) sous placebo.

### **Analyse des sous-groupes de patients**

L'effet du traitement par LANCORA® par rapport au placebo dans différents sous-groupes de patients est présenté à la [Figure 2](#). En général, l'effet du traitement par LANCORA® semble concorder dans les divers sous-groupes de patients, bien que le bénéfice avait tendance à être moins marqué dans certains sous-groupes, notamment les patients de 65 ans et plus et ceux qui recevaient des doses de bêta-bloquants s'approchant des doses cibles recommandées par les lignes directrices. Cependant, les tests d'interaction n'étaient pas significatifs sur le plan statistique. L'effet du traitement chez les patients dont la fréquence cardiaque initiale était d'au moins 77 bpm (n = 3357) était statistiquement plus important que chez les patients dont la fréquence cardiaque initiale était inférieure à 77 bpm (n = 3144) (valeur p du test : 0,0288).

**Figure 2 : Effet du traitement sur le critère principal combiné dans les sous-groupes de l'étude SHIFT**



\* : ces analyses de sous-groupes n'étaient pas présélectionnées; \*\* 77 bpm correspond à la fréquence cardiaque médiane dans le cadre de l'étude SHIFT; \*\*\* l'emploi de bêta-bloquants fait référence à la dose reçue par le patient au début de l'étude, exprimée sous forme de pourcentage de la dose cible recommandée par les lignes directrices.

**REMARQUE :** La figure ci-dessus présente les effets dans divers sous-groupes, sous-groupes qui constituent tous des caractéristiques initiales. Les limites de l'intervalle de confiance à 95 % illustrées ne tiennent pas compte du nombre de comparaisons effectuées, et peuvent ne pas refléter l'effet d'un facteur spécifique après ajustement pour tous les autres facteurs. Une homogénéité ou une hétérogénéité apparente dans les groupes doit être interprétée avec prudence.

**Effet du traitement chez les patients dont la fréquence cardiaque au repos s'élevait à 77 bpm ou plus**

Selon le protocole de l'étude SHIFT, une analyse de sous-groupe était présélectionnée en fonction de la fréquence cardiaque au repos initiale médiane dans le cadre de l'étude (c.-à-d. 77 battements par minute). Le sous-groupe de patients dont la fréquence cardiaque au repos initiale s'élevait à au moins 77 bpm constitue la population de patients pour laquelle LANCORA® est indiqué (voir [1 INDICATIONS](#)).

Dans le sous-groupe de patients dont la fréquence cardiaque initiale était de 77 bpm ou plus (n = 3357), comparativement au placebo, le traitement par LANCORA® a entraîné une réduction de 25 % du risque relatif (RRI [IC à 95 %] : 0,75 [0,67 à 0,85]) et une réduction de 6,8 % du risque absolu de survenue combinée de mortalité CV ou d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (Tableau 10). Les deux composants ont contribué à l'effet bénéfique observé dans ce sous-groupe, bien que l'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque demeure le composant le plus important. Le profil d'innocuité de LANCORA® dans ce sous-groupe concordait avec celui observé dans l'ensemble de la population de l'étude.

**Tableau 10 - Résultats relatifs aux critères principal et secondaires pour le sous-groupe de patients dont la fréquence cardiaque initiale était  $\geq$  77 bpm**

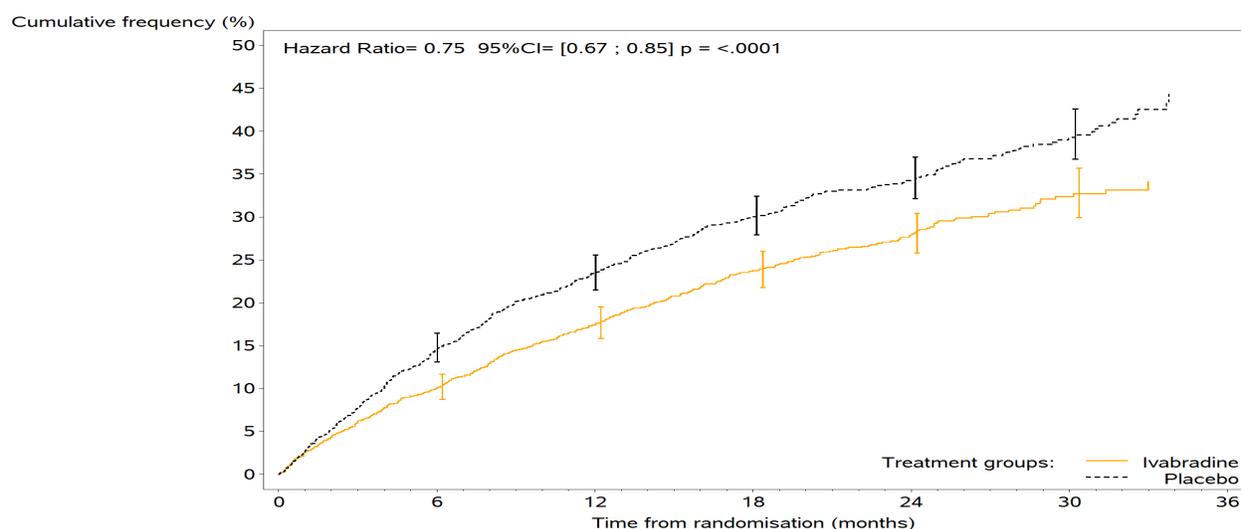
Paramètre	LANCORA® (N = 1657)			Placebo (N = 1700)			RRI	[IC à 95 %]	Valeur p
	n	%	% AP	n	%	% AP			
Critère principal combiné : délai avant la survenue du premier des événements suivants : hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiovasculaire <sup>a</sup>	454	27,4	16,8	581	34,2	22,3	0,75	[0,67 à 0,85]	< 0,0001
Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque	295	17,8	10,9	409	24,1	15,7			
Mortalité cardiovasculaire (premier événement)	159	9,6	5,3	172	10,1	5,8			
Sujets présentant un événement, quel que soit le moment :									
Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque <sup>b</sup>	298	18,0	11,0	418	24,6	16,1	0,69	[0,59 à 0,80]	< 0,0001
Mortalité cardiovasculaire <sup>b</sup>	255	15,4	8,5	312	18,4	10,5	0,81	[0,69 à 0,96]	0,0137
Autres critères secondaires :									
Décès toutes causes	285	17,20	9,55	350	20,59	11,73	0,81	[0,69 à 0,94]	
Décès par IC	67	4,04	2,25	107	6,29	3,59	0,61	[0,45 à 0,83]	
Hospitalisation toutes causes	667	40,25	29,0	778	45,76	35,38	0,82	[0,74 à 0,91]	
Hospitalisation pour raisons CV	534	32,2	21,82	647	38,1	27,62	0,79	[0,71 à 0,89]	

<sup>a</sup> Les sujets qui sont décédés le premier jour de leur hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque sont comptés sous « Mortalité cardiovasculaire ».

<sup>b</sup> Les analyses des critères secondaires n'ont pas été planifiées de façon prospective en vue de la correction pour multiplicité.  
 N : nombre de patients à risque; n : nombre de patients ayant présenté un événement faisant partie du critère; % : taux d'incidence = (n/N) x 100; % AP : taux d'incidence annuel = (n/nombre d'années-patients) x 100; RRI : rapport des risques instantanés; IC : intervalle de confiance; CV : cardiovasculaire. Le RRI dans les groupes de traitement (ivabradine/placebo) a été estimé selon un modèle ajusté de Cox à risques proportionnels, avec la prise de bêta-bloquants au moment de la répartition aléatoire (oui/non) comme covariable; valeur p : test de Wald.

Les courbes de Kaplan-Meier de l'analyse du délai avant la survenue d'un premier événement faisant partie du critère principal combiné dans le sous-groupe de patients dont la fréquence cardiaque au repos était de 77 bpm et plus sont présentées à la [Figure 3](#). Les courbes ont commencé à diverger après 1 mois de traitement.

**Figure 3 : Analyse de Kaplan-Meier du délai avant la survenue d'un premier événement faisant partie du critère principal combiné (mortalité CV et hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque) chez les patients dont la fréquence cardiaque au repos était ≥ 77 bpm (N = 3357)**



Nber of patients at risk*	1657/1700	1472/1436	1291/1210	1054/970	566/518	211/208	7/8
Cumul. nber of endpoints*	0/0	165/244	284/392	379/492	426/542	451/571	454/581
Cumul. frequency (%)*	0.0/0.0	10.0/14.4	17.4/23.4	23.7/30.0	27.9/34.2	32.4/39.3	34.1/44.3

\*:Ivabradine/Placebo

Chez les patients sous ivabradine dont la fréquence cardiaque initiale était inférieure à 77 bpm, la réduction du risque relatif de survenue du critère principal combiné a atteint 7 % (RRI [IC à 95 %] : 0,93 [0,80 à 1,08]), une différence qui n'est pas statistiquement significative comparativement aux patients sous placebo. De même, la survenue des événements faisant partie du critère principal, soit la mortalité cardiovasculaire (1,07 [0,87 à 1,31]) et l'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (0,83 [0,69 à 1,00]), ne différait pas de façon statistiquement significative par rapport à celle observée sous placebo.

## 16 Toxicologie non clinique

### Toxicologie générale

Des études sur la toxicité de doses répétées, d'une durée de deux semaines à un an, ont été menées chez le rat et le chien.

#### Cœur

Le cœur était le principal organe cible dans les deux espèces.

Chez les rongeurs, des augmentations de l'incidence et de la gravité des lésions myocardiques focales supérieures à celles observées chez les animaux témoins ont été constatées à la dose sans effet indésirable observable associée à des expositions plasmatiques d'environ 2 fois l'exposition chez l'homme (7,5 mg deux fois par jour) (selon l'ASC). Dans l'étude chez le rat d'une durée de 1 an, il a été impossible d'établir de dose sans effet indésirable observable, étant donné que les effets étaient déjà visibles à la dose la plus faible, correspondant à 4 fois l'exposition chez l'homme (7,5 mg deux fois par jour) (selon l'ASC). Dans l'étude chez le rat d'une durée de 1 an et l'étude de cancérogenèse chez la souris d'une durée de 2 ans, les pathologies cardiaques constituaient la principale cause de décès liés à l'ivabradine.

Chez le chien, des changements à l'ECG, dont une bradycardie sinusale, un bloc ou un arrêt sino-auriculaire et un bloc auriculoventriculaire du premier ou du deuxième degré ont été observés. Dans l'étude d'une durée de 1 an, la dose sans effet indésirable observable pour ces effets était semblable à l'exposition chez l'homme (7,5 mg deux fois par jour). Dans l'étude sur le chien d'une durée de 1 an, une incidence accrue de minéralisation calcique, et des foyers inflammatoires et fibreux a été observée dans le cœur à une dose correspondant à 83 fois l'exposition chez l'homme (7,5 mg deux fois par jour) (selon l'ASC).

#### Yeux

Chez le chien traité avec des doses répétées pendant un an, les examens par électrorétinographie (ERG) ont révélé des changements à l'ERG dans le système des cônes à des expositions au médicament semblable à celle chez l'homme (selon l'ASC). Ces changements se sont inversés une semaine après l'arrêt du traitement et pendant les semaines sans traitement qui ont suivi (jusqu'à 11 semaines). Dans le programme d'innocuité chez l'animal, aucun dommage toxique sur les structures oculaires n'a été associé à l'ivabradine. Ces données sont cohérentes avec l'effet pharmacologique de l'ivabradine découlant de son interaction avec les courants rétiens  $I_h$  activés par hyperpolarisation, semblables au courant *pacemaker* cardiaque  $I_f$ .

### Cancérogénicité

L'ivabradine a produit des résultats négatifs aux tests suivants : test de détection de mutations réverses sur des bactéries (test d'Ames), tests in vivo sur des micronoyaux de moelle osseuse de souris et de rat, test in vivo d'aberrations chromosomiques chez le rat et test in vivo sur la synthèse d'ADN non programmée chez le rat. Les résultats du test in vitro d'aberrations chromosomiques étaient équivoques à des concentrations d'environ 1500 fois la  $C_{max}$  chez l'homme (7,5 mg deux fois par jour). En revanche, l'ivabradine a produit des résultats positifs au test sur des cellules de lymphome de souris et au test in

in vitro sur la synthèse d'ADN non programmée sur des hépatocytes de rat, à des concentrations de plus de 1500 fois la  $C_{max}$  chez l'homme (7,5 mg deux fois par jour).

Dans les études de cancérogenèse chez la souris et le rat, d'une durée de 2 ans, aucun signe d'effets cancérogènes liés à l'ivabradine n'a été révélé à une exposition 41 et 37 fois l'exposition chez l'humain (7,5 mg deux fois par jour), respectivement (selon l'ASC).

#### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

L'exposition de rats mâles et femelles à des quantités allant jusqu'à 133 fois l'exposition chez l'humain, à 7,5 mg deux fois par jour (selon la surface corporelle), n'a eu aucun effet sur la fertilité.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **LANCORA**®

#### Comprimés d'ivabradine

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **LANCORA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **LANCORA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert **LANCORA** :

**LANCORA** est un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque chronique stable. **LANCORA** doit être utilisé chez les adultes dont la fréquence cardiaque est d'au moins 77 battements par minute. **LANCORA** est utilisé en association aux traitements standards de l'insuffisance cardiaque. **LANCORA** est prescrit uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

#### Comment fonctionne **LANCORA** :

**LANCORA** exerce une action sur certaines cellules spécifiques du cœur pour réduire la fréquence cardiaque.

#### Les ingrédients de **LANCORA** sont :

Ingrédients médicinaux : ivabradine (sous forme de chlorhydrate d'ivabradine)

Ingrédients non médicinaux :

Noyau du comprimé : amidon de maïs, lactose monohydraté, maltodextrine, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pellicule : dioxyde de titane (E171), glycérol, hypromellose, macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), stéarate de magnésium.

#### **LANCORA** se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- **Comprimés pelliculés de 5 mg :**
  - comprimés de couleur saumon, de forme oblongue.
  - gravés avec « 5 » sur une face et le symbole  sur l'autre.
  - le comprimé à 5 mg peut être divisé en deux pour obtenir deux moitiés de 2,5 mg chacune.
- **Comprimés pelliculés de 7,5 mg :**
  - comprimés de couleur saumon, de forme triangulaire.
  - gravés avec « 7,5 » sur une face et le symbole  sur l'autre.

**N'utilisez pas LANCORA dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique à l'ivabradine ou à l'un des autres ingrédients de LANCORA;
- votre fréquence cardiaque au repos avant le traitement est trop lente (inférieure à 70 battements par minute);
- vous souffrez d'un trouble ou d'une maladie cardiaque, par exemple :
  - vous avez récemment subi une crise cardiaque;
  - votre cœur devient soudainement incapable de pomper suffisamment de sang (choc cardiogénique);
  - vous présentez une insuffisance cardiaque grave exigeant que vous soyez hospitalisé pour recevoir un traitement;
  - vous souffrez de troubles du rythme cardiaque ou du système électrique du cœur (syndrome du QT long congénital, syndrome de dysfonctionnement sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire du troisième degré);
  - votre tension artérielle est très basse (inférieure à 90/50 mm Hg);
  - vous avez besoin d'un stimulateur cardiaque pour faire battre votre cœur;
- vous présentez des troubles hépatiques graves;
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
  - kétoconazole, itraconazole (pour traiter les infections fongiques);
  - clarithromycine, josamycine (antibiotiques);
  - nelfinavir, ritonavir, atazanavir (pour traiter l'infection au VIH);
  - néfazodone (pour traiter la dépression);
  - diltiazem, vérapamil (pour l'hypertension ou l'angine de poitrine);
- vous êtes une femme en âge de procréer et vous n'utilisez pas de méthode contraceptive adéquate; vous êtes enceinte ou essayez de le devenir, ou vous allaitez;
- vous êtes intolérant au lactose ou êtes atteint d'une maladie héréditaire rare impliquant que vous ne puissiez pas consommer de lait. LANCORA contient du lactose, un ingrédient naturel provenant du lait. Ces maladies incluent :
  - intolérance au galactose;
  - déficit en lactase de Lapp;
  - malabsorption du glucose-galactose.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LANCORA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous présentez des troubles cardiaques tels que :
  - battements de cœur ou rythme cardiaque irréguliers;
  - fréquence cardiaque anormalement rapide;
  - évanouissement inattendu;
  - palpitations cardiaques (avoir l'impression que votre cœur a manqué un battement ou a ajouté un battement supplémentaire);
  - augmentation de la douleur à la poitrine;
  - taux sanguin de potassium inférieur à la normale;
  - une des valves de votre cœur présente un rétrécissement (sténose aortique);
  - vous portez un appareil tel qu'un stimulateur cardiaque, un défibrillateur interne à synchronisation automatique ou un resynchronisateur cardiaque;
  - vous souffrez d'hypertension ou d'hypotension;

- vous présentez une réduction de la fréquence cardiaque accompagnée d'essoufflement ou de fatigue, ce qui pourrait indiquer que votre cœur bat trop lentement;
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque sévère ou d'insuffisance cardiaque avec une anomalie de l'électrocardiogramme (ECG) appelée « bloc de branche »;
- vous avez des antécédents familiaux d'anomalie de l'électrocardiogramme (ECG) appelée « syndrome du QT long »;
- vous avez récemment subi un accident vasculaire cérébral (AVC);
- vous souffrez de troubles hépatiques modérés;
- vous souffrez de troubles rénaux graves.

**Autres mises en garde :**

**Risque de danger pour le fœtus :**

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser des moyens contraceptifs adéquats pour éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez LANCORA. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez LANCORA, le médicament pourrait nuire au fœtus ou même causer sa mort.

**Surveillance avant la prise de LANCORA et lors du changement de la dose :**

Votre professionnel de la santé contrôlera votre fréquence cardiaque à au moins trois différentes visites avant le début du traitement par LANCORA et chaque fois qu'il changera votre dose. Il pourrait également surveiller votre fréquence et votre rythme cardiaques à d'autres moments pendant le traitement.

**Surveillance de la tension artérielle :**

Si vous souffrez d'hypertension et devez être traité par LANCORA, votre professionnel de la santé :

- surveillera régulièrement votre pression artérielle;
- pourrait devoir changer vos médicaments pour l'hypertension.

**Rythme cardiaque irrégulier :**

LANCORA peut provoquer un rythme cardiaque irrégulier. Ce phénomène se produit plus fréquemment chez les patients qui prennent certains médicaments tels l'amiodarone. Votre professionnel de la santé surveillera votre rythme cardiaque et le système électrique de votre cœur en vous faisant passer un électrocardiogramme (ECG).

Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants, indiquant que votre rythme cardiaque est irrégulier :

- battements de cœur rapides ou irréguliers;
- impression que le cœur a sauté un battement;
- tambourinements dans la poitrine;
- inconfort, douleur ou pression au niveau de la poitrine;
- essoufflement;
- diminution de la capacité à faire de l'exercice;
- sensation de fatigue, de faiblesse, d'étourdissement ou de tête légère;
- confusion

**Fréquence cardiaque anormalement lente :**

LANCORA pourrait réduire excessivement votre fréquence cardiaque. Cet effet peut se manifester plus fréquemment chez les patients :

- qui prennent d'autres médicaments abaissant la fréquence cardiaque;
- âgés (75 ans ou plus).

Votre professionnel de la santé surveillera votre fréquence cardiaque. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants, indiquant que votre fréquence cardiaque est trop basse :

- quasi-évanouissement ou évanouissement;
- faiblesse ou fatigue;
- étourdissement;
- essoufflement;
- douleur à la poitrine;
- confusion ou troubles de mémoire.

#### **Effets sur la vision :**

LANCORA pourrait causer des symptômes temporaires liés à la vision. Vous pourriez :

- avoir une vision trouble;
- voir des halos ou des étoiles lumineuses;
- voir des lumières clignotant rapidement;
- voir des lumières vives et colorées;
- voir des lumières colorées qui tournent et bougent;
- voir une luminosité intermittente uniquement dans certaines sections de votre champ de vision.

Vous pourriez remarquer que ces symptômes apparaissent lorsqu'il y a des changements soudains de l'intensité de la lumière dans votre environnement. Par exemple, vous pourriez avoir des symptômes en passant d'une pièce sombre à une pièce très éclairée. En général, ces symptômes disparaissent par eux-mêmes et se produisent au cours des deux premiers mois du traitement.

#### **Conduite et fonctionnement de machines :**

En prenant LANCORA, vous pourriez :

- vous sentir étourdi, fatigué ou faible;
- avoir une vision trouble;
- voir des taches ou des étoiles lumineuses;
- présenter d'autres problèmes de vision causés par des halos, de la luminosité ou des pulsations lumineuses dans votre champ de vision.

Soyez vigilant lorsque vous conduisez ou utilisez des machines. Sachez comment vous vous sentez en prenant LANCORA avant de conduire ou de faire fonctionner des machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec LANCORA :**

- diltiazem, vérapamil (pour l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine);
- kétoconazole, itraconazole, fluconazole (pour traiter les infections fongiques);

- rifampicine, clarithromycine, josamycine (antibiotiques);
- nelfinavir, atazanavir, ritonavir (pour traiter l'infection par le VIH);
- néfazodone (pour traiter la dépression);
- barbituriques (pour l'insomnie ou l'épilepsie);
- phénytoïne (pour l'épilepsie);
- millepertuis (herbe médicinale pour la dépression);
- médicaments pouvant affecter la fréquence cardiaque ou le système électrique du cœur, tels que :
  - quinidine, disopyramide, ibutilide, sotalol, amiodarone (pour traiter les troubles du rythme cardiaque);
  - pimozide, ziprasidone, imipramine (pour traiter l'anxiété, la dépression ou la schizophrénie);
  - méfloquine (médicament contre la malaria);
  - érythromycine par voie intraveineuse (antibiotique);
  - pentamidine (anti-parasitaire);
- furosémide, hydrochlorothiazide, indapamide (pour traiter l'œdème et l'hypertension);
- simvastatine (pour abaisser le cholestérol).

**Ne consommez pas** de jus de pamplemousse pendant le traitement par LANCORA.

#### **Comment utiliser LANCORA :**

- Vous devez prendre LANCORA deux fois par jour :
  - le matin, avec des aliments;
  - 12 heures plus tard, le soir, avec des aliments.
- Prenez toujours LANCORA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Si vous n'êtes pas certain, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Cessez de prendre LANCORA uniquement si votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- Si vous avez l'impression que l'effet de LANCORA est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

#### **Dose habituelle :**

- Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient et l'ajustera en fonction de votre fréquence cardiaque.
- Habituellement, la dose initiale recommandée est d'un comprimé LANCORA à 5 mg deux fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose à un comprimé à 7,5 mg deux fois par jour.
- Dans certains cas, le traitement peut être entrepris à une dose plus faible, soit 2,5 mg deux fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander cette dose si vous êtes une personne âgée (75 ans et plus) ou si vous prenez certains médicaments. Pour prendre cette dose, vous devrez couper en deux un comprimé à 5 mg, et prendre une moitié le matin, avec des aliments, et l'autre moitié le soir, avec des aliments.

#### **Si vous avez reçu LANCORA en plaquettes alvéolées :**

Chaque plaquette alvéolée contient 14 comprimés, soit deux par rangée dans sept rangées en tout. Sur chaque rangée, le jour de la semaine est indiqué pour vous aider à faire le suivi de vos doses quotidiennes.

**Surdose :**

Une forte dose de LANCORA pourrait abaisser grandement votre fréquence cardiaque. Vous pourriez vous sentir essoufflé ou fatigué.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LANCORA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de LANCORA, prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation LANCORA :**

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LANCORA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Sensation d'étourdissement
- Symptômes visuels (vision trouble, apparition de taches et de flash lumineux, etc.)
- Sensation de malaise, sensation de fatigue, sensation de faiblesse
- Nausées, diarrhée
- Constipation, douleur abdominale
- Sensation de froid au niveau des extrémités (doigts et orteils)
- Douleurs articulaires
- Maux de tête, généralement au cours du premier mois du traitement
- Rougeur et démangeaison cutanées
- Spasmes musculaires

**Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Battements de cœur anormalement lents</b> (fréquence cardiaque inférieure à 50 battements par minute) : quasi-évanouissement ou évanouissement, faiblesse ou fatigue, étourdissements, essoufflement, douleur à la poitrine		✓	
<b>Battements de cœur anormalement rapides</b> (fréquence cardiaque rapide)		✓	
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Angio-œdème</b> : enflure du visage, des paupières, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Baisse soudaine de la pression artérielle</b> : sensation de tête légère ou étourdissement		✓	
<b>Crampes dans la partie inférieure des jambes</b>		✓	
<b>Crise cardiaque</b> : douleur à la poitrine causant une sensation de serrement, de pression ou d'oppression, douleur au haut du corps, essoufflement, étourdissement ou impression que vous allez perdre connaissance			✓
<b>Évanouissement</b> : perte de conscience temporaire attribuable à la diminution soudaine de la circulation sanguine vers le cerveau		✓	
<b>Hausse de la pression artérielle</b> : maux de tête sévères, fatigue,		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
confusion, troubles de la vision, douleur à la poitrine, difficulté à respirer			
<b>Mini-AVC</b> : engourdissement ou faiblesse musculaire (généralement sur un côté du corps), difficulté à parler ou à comprendre les mots, étourdissement ou perte d'équilibre, vision double ou perte de vision			✓
<b>Problèmes du système électrique du cœur</b> : battements de cœur rapides, lents ou irréguliers ou fatigue accrue, enflure des jambes et des pieds et essoufflement		✓	
<b>Très rare</b>			
<b>Rythme cardiaque irrégulier</b> : battements de cœur rapides, lents ou irréguliers, inconfort, douleur ou pression dans la poitrine, essoufflement		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

- LANCORA doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Utilisez LANCORA avant la date de péremption qui apparaît sur le flacon, la boîte et la plaquette alvéolée. La date de péremption est fixée au dernier jour du mois indiqué.
- Ne jetez aucun médicament aux ordures, dans la toilette ou dans l'évier. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Cela peut contribuer à protéger l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir plus sur LANCORA :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant [www.servier.ca](http://www.servier.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-6093.

Le présent feuillet été rédigé par Servier Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-05-30