

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **CORZYNA**^{MC}

Comprimés à libération prolongée de ranolazine

Comprimés à libération prolongée, dosés à 500 et 1 000 mg, voie orale

Antiangineux

KYE Pharmaceuticals Inc.
2233 Argentia Rd.
Suites 302 & 302A
Mississauga (ON) Canada
L5N 2X7

Date de préparation :
30 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 239943

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Initiales : Décembre 2020

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.2 Administration	5
4.3 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées.....	8
7.1.5 Insuffisance hépatique.....	8
7.1.6 Insuffisance rénale.....	9
7.1.7 Insuffisance cardiaque.....	9
7.1.8 Diabète sucré	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Effets indésirables lors de l'essai clinique	9
8.2 Effets indésirables plus rares lors de l'essai clinique.....	10
8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	11
8.4 Effets indésirables après la mise en marché	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.1 Interactions médicament-médicament	12

10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d’action	14
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
13	ESSAIS CLINIQUES	20
13.1	Conception de l’essai et données démographiques de l’étude	20
13.2	Résultats des études	20
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CORZYNA^{MC} (comprimés à libération prolongée de ranolazine) est un antiangineux indiqué comme traitement d'appoint pour le traitement symptomatique des patients souffrant d'angine de poitrine stable et insuffisamment contrôlés ou intolérants aux traitements antiangineux de première intention (y compris les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose actuellement d'aucune donnée, par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation pour la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 75 ans) : Des résultats d'études cliniques portant sur l'utilisation de la ranolazine chez les patients de 75 ans et plus font état d'une incidence accrue d'événements indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables après la mise en marché).

2 CONTRE-INDICATIONS

CORZYNA^{MC} est contre-indiqué pour les patients :

- qui prennent de puissants inhibiteurs du CYP 3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine, les inhibiteurs de la protéase tels que le nelfinavir, et le jus de pamplemousse (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- qui prennent des antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide et disopyramide) ou de classe III (p. ex. sotalol, ibutilide, amiodarone et dronédarone);
- qui prennent des inducteurs du CYP 3A4, comme la rifampine, le phénobarbital, la carbamazépine et le millepertuis (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- qui sont atteints d'insuffisance rénale grave, c.-à-d. taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) ≤ 30 ml/min/1,73 m²;
- qui souffrent d'une insuffisance hépatique modérée à grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique);
- qui souffrent d'hypersensibilité à la ranolazine ou à l'un des excipients (voir FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Il s'est révélé que CORZYNA^{MC} prolonge l'intervalle QT (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, *Allongement de l'intervalle QT*, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables après la mise en marché, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, *Effets électrocardiographiques*). Les doses de CORZYNA^{MC} ne doivent pas dépasser 1 000 mg deux fois par jour.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie de départ de CORZYNA^{MC} est de 500 mg deux fois par jour, et peut, au besoin, être augmentée à 1 000 mg deux fois par jour, selon les symptômes cliniques.

La posologie maximale quotidienne recommandée de CORZYNA^{MC} est de 1 000 mg deux fois par jour.

Il convient d'ajuster la posologie si CORZYNA^{MC} est pris conjointement avec d'autres médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). La posologie maximale de CORZYNA^{MC} est de 500 mg deux fois par jour chez les patients recevant des inhibiteurs modérés du CYP 3A4, comme le diltiazem et le vérapamil. La prise de CORZYNA^{MC} avec de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée. La prise d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), comme la cyclosporine, peut augmenter l'exposition à CORZYNA^{MC} (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

4.2 Administration

CORZYNA^{MC} peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés de CORZYNA^{MC} doivent être avalés tels quels; ne pas les écraser, les casser ou les mâcher. Titrer CORZYNA^{MC} en fonction de la réponse clinique.

4.3 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de CORZYNA^{MC}, la prochaine dose prescrite doit être prise à l'heure normalement prévue, sans toutefois être doublée.

5 SURDOSAGE

Hypotension, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, activité myoclonique, importants tremblements, démarche instable/manque de coordination, étourdissements, nausées, vomissements, dysphasie et hallucinations ont été observés en cas de surdose à la suite de la prise de ranolazine par voie orale. Des cas de surdose extrême de CORZYNA^{MC} ont donné lieu à des décès. Lors d'études cliniques, l'exposition importante à des intraveineuses a provoqué diplopie, paresthésie, confusion et syncope.

Outre les mesures d'assistance générales, une surveillance continue par ECG peut être justifiée en cas de surdose.

Puisque la ranolazine est liée à environ 62 % aux protéines plasmatiques, il est peu probable que l'hémodialyse soit efficace pour éliminer la ranolazine.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée, dosés à 500 et 1 000 mg	Hypromellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, Opadry ^{MD} II 85F570040 beige, Opadry ^{MD} II 32K520117 jaune, eau purifiée, hydroxyde de sodium.

Les comprimés de CORZYNA^{MC} dosés à 500 mg sont de couleur orange clair, enrobés et de forme oblongue, portant la mention « C49 » sur un côté, alors que l'autre est vierge de toute inscription; ils sont proposés en flacon de 60 comprimés.

Les comprimés de CORZYNA^{MC} dosés à 1 000 mg sont de couleur jaune, enrobés et de forme oblongue, portant la mention « C48 » sur un côté, alors que l'autre est vierge de toute inscription; ils sont proposés en flacon de 60 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Troubles cardiovasculaires

Allongement de l'intervalle QT

La ranolazine bloque l'I_{Kr} et prolonge l'intervalle QT_c proportionnellement à la dose (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, *Effets électrocardiographiques*).

Bien que l'expérience globale des vastes essais cliniques ayant évalué la prise de ranolazine à la suite du syndrome coronarien aigu n'ait pas révélé un risque accru d'arythmies symptomatiques documentées, y compris la tachycardie ventriculaire ou la mort subite, de rares cas de torsade de pointes et de fibrillation ventriculaire ont été signalés lors de l'utilisation après la mise en marché (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables après la mise en marché). CORZYNA^{MC} ne doit pas être utilisé à des doses supérieures à 1 000 mg deux fois par jour. CORZYNA^{MC} est contre-indiqué avec la prise d'antiarythmiques de classes IA et III et de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 (voir CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'utilisation de CORZYNA^{MC} doit être évitée chez les patients qui ont le syndrome du QT long acquis et la plupart des formes de syndrome du QT long congénital.

L'allongement de l'intervalle QT_c peut entraîner un risque accru de torsade de pointes, une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe qui peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer une mort subite d'origine cardiaque.

Une attention particulière s'avère nécessaire si CORZYNA^{MC} est prescrit à un patient que l'on croit être exposé à un risque accru de torsade de pointes pendant le traitement par un médicament qui allonge l'intervalle QTc. Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes comprennent, entre autres, les suivants : l'appartenance au sexe féminin; le fait d'avoir ≥ 65 ans; un intervalle QT/QTc plus long que la normale au départ; la présence de variantes génétiques qui ont une incidence sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, particulièrement le syndrome du QT long congénital; une utilisation concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT; des antécédents d'arythmies; un déséquilibre électrolytique (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des états donnant lieu à un déséquilibre électrolytique (p. ex. vomissements persistants, trouble alimentaire); une bradycardie; un accident neurologique aigu.

Suivi et examens de laboratoire

Des évaluations par ECG doivent être effectuées dès le début, avant de commencer le traitement par CORZYNA^{MC}, et répétées périodiquement pendant le traitement par CORZYNA^{MC} afin de surveiller l'allongement de l'intervalle QTc (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, *Effets électrocardiographiques*). Les taux d'électrolytes (potassium, calcium et magnésium) doivent être évalués au départ puis surveillés périodiquement pendant le traitement par CORZYNA^{MC}. L'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie doivent être prises en charge avant de débiter ou de poursuivre le traitement par CORZYNA^{MC}.

Inhibiteurs du système du CYP 3A4, du CYP 2D6 et de la P-glycoprotéine (P-gp)

La posologie maximale de CORZYNA^{MC} est de 500 mg deux fois par jour chez les patients recevant des inhibiteurs modérés du CYP 3A4 (p. ex. le diltiazem, le vérapamil, l'érythromycine, le fluconazole). Le titrage de dose de ranolazine doit être effectué avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la P-gp (p. ex. cyclosporine, vérapamil) et des inhibiteurs du CYP 2D6 (p. ex. digoxine) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les concentrations plasmatiques de ranolazine peuvent également augmenter chez les patients métaboliseurs lents du CYP 2D6.

La prise concomitante de CORZYNA^{MC} avec de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CORZYNA peut causer des étourdissements, une vision trouble, un état de confusion, une coordination anormale et des hallucinations, ce qui peut avoir un effet sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Troubles du système rénal

Une insuffisance rénale aiguë a été observée chez des patients souffrant de dysfonctionnement rénal grave (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 ml/min) alors qu'ils étaient sous ranolazine. En cas de déclaration d'insuffisance rénale aiguë (p. ex. augmentation marquée de la créatinine sérique associée à une augmentation de l'azote uréique du sang), arrêter CORZYNA^{MC} et traiter de façon appropriée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale).

Surveiller la fonction rénale après le début du traitement, puis périodiquement, chez les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 60 ml/min) (voir CONTRE-INDICATIONS).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate, bien contrôlée, chez les femmes enceintes n'est disponible. Dans les études sur les animaux, la ranolazine à des expositions de 1,5 fois (lapins) à 2 fois (rats) supérieures à l'exposition habituelle chez l'humain a eu des effets toxiques chez la mère, une déformation des sternèbres, et une croissance réduite des os chez la progéniture. Ces doses chez les rats et les lapins ont été associées à une augmentation de la mortalité chez les mères.

CORZYNA^{MC} ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

À l'heure actuelle, nul ne sait si la ranolazine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables graves de la ranolazine chez les enfants allaités, il convient de décider soit de renoncer à l'allaitement chez les patientes recevant CORZYNA^{MC}, soit d'arrêter le traitement par CORZYNA^{MC}.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose actuellement d'aucune donnée, par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation pour la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence globale quant à l'efficacité n'a été relevée entre les patients plus jeunes et les patients plus vieux. Cependant, les patients traités par ranolazine âgés de 75 ans et plus ont présenté une incidence plus élevée d'événements indésirables, d'événements indésirables graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables plus rares lors de l'essai clinique) et d'arrêts de médicaments pour cause d'événements indésirables. En général, la dose recommandée à ces patients devrait être administrée avec prudence, étant donné la plus grande fréquence d'atteinte à leurs fonctions hépatique, rénale et cardiaque, ou de maladies diverses ou d'autres traitements médicamenteux concomitants possiblement présents.

7.1.5 Insuffisance hépatique

CORZYNA^{MC} est contre-indiqué pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à grave (voir CONTRE-INDICATIONS). Dans une étude portant sur des patients souffrant de cirrhose, la C_{max} de la ranolazine a augmenté de 30 % chez ceux présentant une insuffisance hépatique légère (classification A de Child-Pugh), mais a augmenté de 80 % chez ceux présentant une insuffisance hépatique modérée (classification B de Child-Pugh) par rapport aux patients sans insuffisance hépatique. Cette augmentation n'était pas suffisante pour expliquer la multiplication par trois de l'allongement de l'intervalle QT observé chez ces patients souffrant de cirrhose atteints d'une insuffisance hépatique allant de légère à modérée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Il est recommandé d'effectuer le titrage de dose avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique bénigne.

7.1.6 Insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique de la ranolazine chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min) a été interrompue lorsque deux des quatre sujets ont développé une insuffisance rénale aiguë après avoir reçu 500 mg de ranolazine deux fois par jour pendant 5 jours au cours de la phase préparatoire, puis 1 000 mg deux fois par jour (1 dose chez un sujet et 11 doses chez l'autre). Des augmentations de la créatinine, de l'azote uréique du sang et du potassium ont été observées chez trois sujets pendant la phase de préparation à 500 mg. Un des sujets a dû subir une hémodialyse, tandis que les deux autres ont vu leur état s'améliorer après l'arrêt du médicament.

CORZYNA^{MC} est contre-indiqué pour les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS). Une surveillance de la fonction rénale avant le début du traitement, puis périodiquement, est de mise chez les patients traités par CORZYNA^{MC}. En cas de déclaration d'insuffisance rénale aiguë, arrêter CORZYNA^{MC}.

Dans une étude distincte, une augmentation du pic de concentration plasmatique (C_{max}) comprise entre 40 % et 50 % a été remarquée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, par rapport aux patients sans insuffisance rénale, ce qui suggère une augmentation similaire chez ces deux populations de patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Il est recommandé d'effectuer le titrage de dose avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale allant de légère à modérée. La pharmacocinétique de la ranolazine n'a pas été évaluée chez les patients sous dialyse.

7.1.7 Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (classe I à IV de la NYHA) n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la ranolazine. La ranolazine a eu des effets minimes sur le rythme cardiaque et la pression artérielle chez les patients souffrant d'angine de poitrine et d'insuffisance cardiaque de classe I à IV de la NYHA. Aucun ajustement global de la posologie de CORZYNA^{MC} n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, quoique la dose devrait être administrée avec prudence.

7.1.8 Diabète sucré

Une évaluation des données pharmacocinétiques recueillies auprès d'une population de patients souffrant d'angine de poitrine et de sujets sains n'a démontré aucun effet du diabète sur la pharmacocinétique de la ranolazine. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients souffrant de diabète.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Effets indésirables lors de l'essai clinique

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés dans le cadre de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables des essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Parmi les patients souffrant d'angine de poitrine stable chronique traités par ranolazine, 1 026 ont été inscrits dans trois études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (CARISA ERICA, MARISA) d'une durée maximale de 12 semaines. Mille deux cent cinquante et un (1 251) patients ont reçu un traitement à la ranolazine dans le cadre d'études ouvertes à long terme, au cours desquelles 1 227 patients ont été exposés à la ranolazine pendant plus d'un an, 613 patients pendant plus de deux ans, 531 patients pendant plus de trois ans et 326 patients pendant plus de quatre ans.

Aux doses recommandées, environ 6 % des patients ont interrompu leur traitement par ranolazine en raison d'un effet indésirable dans les études contrôlées portant sur des patients souffrant d'angine de poitrine, contre environ 3 % pour le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont conduit à l'arrêt du traitement chez les patients traités par ranolazine plus souvent que chez les patients traités par placebo sont les étourdissements (1,3 % contre 0,1 %), les nausées (1 % contre 0 %), ainsi que l'asthénie, la constipation et les céphalées (environ 0,5 % contre 0 % chacun). Les doses supérieures à 1 000 mg deux fois par jour ont été mal tolérées et ne sont pas recommandées.

Lors d'essais cliniques contrôlés sur des patients souffrant d'angine de poitrine, les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du traitement (> 4 % et plus fréquents avec la ranolazine qu'avec le placebo) étaient les étourdissements (6,2 %), les maux de tête (5,5 %), la constipation (4,5 %) et les nausées (4,4 %). Les étourdissements et la constipation semblaient être liés à la posologie. Dans des études ouvertes sur le traitement à long terme, un profil d'effets indésirables similaire a été observé.

8.2 Effets indésirables plus rares lors de l'essai clinique

Voici les autres effets indésirables qui sont survenus à une incidence allant de 0,5 à 4 % chez les patients traités par ranolazine et ont été plus fréquents que l'incidence observée chez les patients traités par placebo :

Troubles cardiovasculaires : bradycardie, palpitations

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, vertiges

Troubles de la vue : vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, sécheresse buccale, vomissements, dyspepsie

Troubles généraux et événements indésirables au point d'administration : asthénie, œdème périphérique

Troubles métaboliques et nutritionnels : anorexie, hyponatrémie

Troubles du système nerveux : syncope

Troubles psychiatriques : anxiété, état de confusion

Troubles rénaux et urinaires : hématurie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles cutanés et sous-cutanés : hyperhidrose, prurit, urticaire

Troubles vasculaires : hypotension, hypotension orthostatique

Parmi les autres effets indésirables moins courants, mais potentiellement importants sur le plan médical (soit < 0,5 %), observés plus fréquemment avec la ranolazine qu'avec un traitement par placebo dans toutes les études contrôlées, se retrouvent : angio-œdème, insuffisance rénale, éosinophilie, hypoesthésie, paresthésie, tremblements, fibrose pulmonaire, thrombocytopénie, leucopénie et pancytopénie.

Des augmentations de la créatinine sérique et des enzymes hépatiques ont été observées à l'occasion.

Dans un vaste essai clinique portant sur des patients traités après avoir été atteints d'un syndrome coronarien aigu n'ayant pas réussi à démontrer un résultat clinique bénéfique pour la ranolazine, on n'a observé aucun effet proarythmique apparent ni résultat cardiaque défavorable chez ces patients à haut risque. Dans un autre vaste essai clinique ayant évalué des patients atteints d'angine de poitrine stable chronique et d'une revascularisation incomplète à la suite d'une intervention coronarienne percutanée (ICP), l'incidence globale d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs qui consistaient, toutes causes confondues, en la mortalité, les accidents vasculaires cérébraux et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ne diffèrent pas entre les patients traités par ranolazine et par placebo. Toutefois, chez les patients âgés de 75 ans et plus participant à cette étude, cette combinaison d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs a augmenté par rapport au placebo (HR 1,79; IC à 95 %; 1,06 à 3,06), $p = 0,03$ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Le traitement par ranolazine produit une élévation de la créatinine sérique d'environ 0,1 mg/dl chez les patients dont la fonction rénale est préservée, probablement en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. En général, l'élévation connaît un début rapide, ne montre aucun signe de progression pendant un traitement de longue durée, est réversible après l'arrêt de la ranolazine et ne s'accompagne pas de modifications de l'azote uréique du sang. Chez des volontaires sains, 1 000 mg de ranolazine deux fois par jour n'ont eu aucun effet sur le taux de filtration glomérulaire. Des augmentations plus marquées et progressives de la créatinine sérique, associées à des augmentations de l'azote uréique du sang ou du potassium, indiquant une insuffisance rénale aiguë, ont été signalées après le début du traitement à la ranolazine chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

8.4 Effets indésirables après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été répertoriés lors de l'utilisation après approbation de la ranolazine. Comme ces réactions sont signalées volontairement par une proportion de la population dont l'ampleur est incertaine, il n'est pas toujours possible d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament de manière fiable :

Troubles cardiovasculaires : allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes, fibrillation ventriculaire

Troubles du système nerveux : coordination anormale, diplopie, troubles de la marche, myoclonie, paresthésie, tremblements et autres effets indésirables neurologiques graves ont été signalés chez des patients prenant de la ranolazine. La déclaration des effets était souvent associée à une augmentation de la dose de ranolazine ou de l'exposition. De nombreux patients ont signalé la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament ou la diminution de la dose.

Troubles métaboliques et nutritionnels : des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients diabétiques qui prennent un traitement contre le diabète.

Troubles de l'appareil musculosquelettique : la rhabdomyolyse a été observée chez des patients recevant la ranolazine en concomitance avec la simvastatine.

Troubles psychiatriques : hallucination

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, rétention urinaire

Troubles cutanés et sous-cutanés : angio-œdème, prurit, éruption cutanée

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

Effets des autres médicaments sur la ranolazine

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4

Sont contre-indiqués les inhibiteurs puissants du CYP 3A4, y compris, sans toutefois s'y limiter, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, le nelfinavir, le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir et le jus de pamplemousse (voir CONTRE-INDICATIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Inhibiteurs modérés du CYP 3A4

Limiter la dose de CORZYNA^{MC} à 500 mg deux fois par jour chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP 3A4, notamment, sans s'y limiter, le diltiazem, le vérapamil, l'érythromycine et le fluconazole (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs du système du CYP 3A4, du CYP 2D6 et de la P-glycoprotéine (P-gp), POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Inhibiteurs de la P-gp

La prise concomitante de CORZYNA^{MC} et d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), comme la cyclosporine, peut augmenter les concentrations de la ranolazine. Utiliser CORZYNA^{MC} avec prudence chez ces patients, en limitant les augmentations de dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs du système du CYP 3A4, du CYP 2D6 et de la P-glycoprotéine (P-gp), et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Inducteurs du CYP 3A4

L'utilisation concomitante de CORZYNA^{MC} avec des inducteurs du CYP 3A4 tels que la rifampine, la rifabutine, la rifapentine, le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et le millepertuis est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Médicaments antiarythmiques et autres produits médicaux pouvant allonger l'intervalle QT
CORZYNA^{MC} prolonge l'intervalle QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, *Allongement de l'intervalle QT* et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, *Effets électrocardiographiques*). L'utilisation concomitante avec des antiarythmiques de classe IA (p. ex. procaïnamide et disopyramide) et de classe III (p. ex. sotalol, ibutilide, amiodarone et dronédarone) est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante de CORZYNA^{MC} avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT ou provoquer la torsade de pointes devrait être évitée. Il faut consulter les sources de renseignements actuels pour obtenir des listes de médicaments qui prolongent l'intervalle de QTc.

Lorsque le patient prend CORZYNA^{MC}, il faut cesser l'utilisation d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QTc et plutôt opter pour d'autres médicaments concomitants qui ne prolongent pas l'intervalle QTc.

Médicaments ayant un effet sur les taux d'électrolytes

La prudence est de mise si des médicaments pouvant réduire les concentrations sériques en électrolytes sont utilisés avec CORZYNA^{MC} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, *Allongement de l'intervalle QT*). Des déséquilibres électrolytiques peuvent augmenter le risque de prolongation de l'intervalle QT chez les patients prédisposés à cette affection. Ces médicaments comprennent, entre autres, les suivants : diurétiques thiazidiques et apparentés, laxatifs et lavements, amphotéricine B, fortes doses de corticostéroïdes et inhibiteurs de la pompe à protons.

Interactions médicament-aliments

Il faut éviter de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse et des produits contenant du pamplemousse avec la prise de CORZYNA^{MC} (voir CONTRE-INDICATIONS). Ces aliments inhibent le CYP 3A4 et augmentent les concentrations plasmatiques de ranolazine.

Effets de la ranolazine sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP 3A4

Limiter la dose de simvastatine à 20 mg une fois par jour pour toute dose de CORZYNA^{MC}, lorsque la ranolazine est administrée en association. L'ajustement de la dose d'autres substrats sensibles du CYP 3A4 (p. ex. la lovastatine, l'atorvastatine) et de substrats du CYP 3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (p. ex. la cyclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus) peut être nécessaire puisque CORZYNA^{MC} peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Médicaments transportés par la P-gp

Il est recommandé d'effectuer le titrage de dose de ranolazine avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la P-gp. Une réduction de dose de CORZYNA^{MC} peut également être nécessaire. L'utilisation concomitante de la ranolazine et de la digoxine entraîne une exposition accrue à la digoxine. La dose de digoxine peut devoir être ajustée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Médicaments métabolisés par le CYP 2D6

Puisque l'exposition aux substrats du CYP 2D6, tels que les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques, peut être accrue lors de l'administration en association avec CORZYNA^{MC}, il peut être nécessaire de revoir les posologies de ces médicaments à la baisse (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Médicaments transportés par le transporteur de cations organiques 2 (OCT2)

Chez les patients atteints de diabète sucré de type 2, l'utilisation concomitante de CORZYNA^{MC} à 1 000 mg deux fois par jour et de metformine entraîne une augmentation des taux plasmatiques de metformine. Si CORZYNA^{MC} 1 000 mg administré deux fois par jour est pris simultanément avec la metformine, la dose de metformine ne doit pas dépasser 1 700 mg/jour. Les taux de glycémie et les risques associés à une exposition élevée à la metformine sont à surveiller.

L'exposition à la metformine n'a pas augmenté de manière significative lorsqu'elle a été administrée avec CORZYNA^{MC} 500 mg pris deux fois par jour (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action des effets antiangineux de la ranolazine n'a pas été déterminé, mais ces effets ne dépendent pas de la réduction du rythme cardiaque ou de la pression artérielle. Le traitement par ranolazine n'affecte pas le produit taux-pression, une mesure du travail du myocarde, à l'effort maximal. À des concentrations thérapeutiques, la ranolazine inhibe le courant sodium (I_{Na}) cardiaque tardif. Cependant, la relation entre cette inhibition et les effets du traitement des symptômes de l'angine de poitrine n'est pas certaine.

L'effet de prolongation de l'intervalle QT de la ranolazine semble être causé, du moins en partie, par son inhibition de I_{Kr} , qui prolonge le potentiel d'action ventriculaire.

10.2 Pharmacodynamie

Effets hémodynamiques

Lors d'études cliniques contrôlées, les patients souffrant d'angine de poitrine stable chronique traités par ranolazine, seule ou en association avec d'autres médicaments antiangineux, ont présenté des changements minimes de la fréquence cardiaque moyenne (< 2 bpm) et de la pression artérielle systolique (< 3 mm Hg). Des résultats similaires ont été observés dans des sous-groupes de patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe I ou II selon la NYHA, de diabète ou de maladie réactive des voies respiratoires, ainsi que chez des patients âgés.

Effets électrocardiographiques

La ranolazine cause une prolongation de l'intervalle QTc dépendante de la concentration (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, *Allongement de l'intervalle QT*, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Dans une étude à double insu, randomisée, contrôlée par placebo et en groupe parallèle d'évaluation par ECG, des sujets sains (N = 10/groupe) ont été traités avec une dose de ranolazine de 1 500 mg deux fois par jour ou un placebo pendant trois jours. Sur la base d'un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique de la relation entre les concentrations de ranolazine et l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo et du début de l'étude, l'importance de l'allongement de l'intervalle QTcF aux concentrations plasmatiques maximales obtenues à la suite des doses thérapeutiques recommandées de CORZYNA^{MC}, soit 500 mg deux fois par jour et 1 000 mg deux fois par jour, a été estimée à 16,3 ms (IC à 90 %; 10,1, 22,6) et 33,4 ms (IC à 90 %; 22,7, 44,6), respectivement, en utilisant les valeurs C_{max} à l'état d'équilibre des moyennes géométriques de ranolazine à 1 450 ng/ml obtenues pour la dose de 500 mg deux fois par jour, et de 3 590 ng/ml pour la dose de 1 000 mg deux fois par jour, tirées d'un autre essai mené auprès de 14 sujets sains dans lequel était utilisé un concept d'essai croisé.

10.3 Pharmacocinétique

La ranolazine est en grande partie métabolisée dans l'intestin et le foie et son absorption est très variable. Par exemple, à une dose de 1 000 mg deux fois par jour, le C_{\max} à l'état d'équilibre était de 2 600 ng/ml avec un intervalle de confiance à 95 % de 400 à 6 100 ng/ml. La pharmacocinétique des énantiomères R (+) et S (-) de la ranolazine est similaire chez les volontaires sains. La demi-vie terminale apparente de la ranolazine est de 7 heures. L'état d'équilibre est généralement atteint dans les trois jours avec une prise deux fois par jour de ranolazine. À l'état d'équilibre pour une gamme posologique de 500 à 1 000 mg deux fois par jour, le C_{\max} et l' ASC_{0-T} augmentent légèrement plus que proportionnellement à la dose, respectivement de 2,2 et 2,4 fois. Avec une posologie deux fois par jour, le rapport creux/crête de la concentration plasmatique de ranolazine est de 0,3 à 0,6. La pharmacocinétique de la ranolazine n'est pas affectée par l'âge, le sexe ou l'alimentation.

Absorption : Après administration orale de ranolazine à libération prolongée, le pic de concentration plasmatique est typiquement observé entre 2 et 5 heures. Après administration de ^{14}C -ranolazine en solution, 73 % de la dose est systématiquement disponible sous forme de ranolazine ou de métabolites. La biodisponibilité des comprimés de ranolazine par rapport à celle d'une solution de ranolazine est de 76 %. La ranolazine est un substrat de la P-gp, les inhibiteurs de la P-gp peuvent augmenter l'absorption de la ranolazine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'alimentation (petit-déjeuner riche en matières grasses) n'a pas d'effet important sur la C_{\max} et l' ASC de la ranolazine. Par conséquent, la nourriture n'affecte pas la vitesse et l'amplitude d'absorption de CORZYNA^{MC}.

Distribution : Sur la gamme de concentration allant de 0,25 à 10 $\mu\text{g/ml}$, la liaison de la ranolazine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 62 %, principalement à l' α -1-glycoprotéine acide, et faiblement à l'albumine.

Métabolisme : La ranolazine est principalement métabolisée par le CYP 3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP 2D6. La ranolazine est rapidement et en grande partie métabolisée dans le foie et l'intestin; moins de 5 % de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines et dans les fèces. L'activité pharmacologique des métabolites n'a pas été bien caractérisée. Après un dosage à l'état d'équilibre de 500 à 1 500 mg deux fois par jour, les quatre métabolites les plus abondants dans le plasma ont des valeurs d' ASC allant d'environ 5 à 33 % de celles de la ranolazine, et présentent des demi-vies apparentes allant de 6 à 22 heures.

Élimination : Après administration d'une dose orale unique de solution de ranolazine, environ 75 % de la dose est excrétée dans l'urine et 25 % dans les fèces.

Interactions médicamenteuses

Effets des autres médicaments sur la ranolazine

Les données *in vitro* indiquent que la ranolazine est un substrat du cytochrome CYP 3A4 et, dans une moindre mesure, du CYP 2D6. La ranolazine est également un substrat de la P-glycoprotéine. Le risque d'effets indésirables liés à la dose (p. ex. nausées, étourdissements) peut être accru avec des concentrations plasmatiques plus élevées de ranolazine.

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4

Ne pas prendre CORZYNA^{MC} avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4, notamment l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, le posaconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH, la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone (voir CONTRE-INDICATIONS). Le jus de pamplemousse est aussi un puissant inhibiteur du CYP 3A4. Le kétoconazole (200 mg deux fois par jour) augmente les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre de la ranolazine de 3,9 fois (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Inhibiteurs modérés du CYP 3A4

La posologie maximale de CORZYNA^{MC} est de 500 mg deux fois par jour chez les patients recevant des inhibiteurs modérés du CYP 3A4, notamment le diltiazem, le vérapamil, l'aprèpitant, l'érythromycine et le fluconazole. Le diltiazem (de 180 à 360 mg par jour) et le vérapamil (120 mg trois fois par jour) augmentent les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la ranolazine d'environ 2 fois (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Inhibiteurs faibles du CYP 3A4

Les inhibiteurs faibles du CYP 3A4 que sont la simvastatine (à raison de 20 mg une fois par jour) et la cimétidine (à raison de 400 mg trois fois par jour) n'augmentent pas l'exposition à la ranolazine chez les volontaires sains.

Inducteurs du CYP 3A4

La rifampine (à raison de 600 mg une fois par jour) réduit les concentrations à l'état d'équilibre de ranolazine (à raison de 1 000 mg deux fois par jour) d'environ 95 % (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). La prise concomitante de CORZYNA^{MC} avec des inducteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Inhibiteurs du CYP 2D6

La ranolazine est partiellement métabolisée par le CYP 2D6; par conséquent, les inhibiteurs de cette enzyme peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de ranolazine. Le puissant inhibiteur du CYP 2D6, la paroxétine à raison de 20 mg une fois par jour, a augmenté les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de ranolazine d'environ 20 % chez des volontaires sains prenant 1 000 mg deux fois par jour. Aucun ajustement de la posologie de CORZYNA^{MC} n'est nécessaire chez les patients traités par inhibiteurs du CYP 2D6.

Inhibiteurs de la P-glycoprotéine

La ranolazine est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). Les inhibiteurs de la P-gp (p. ex. cyclosporine, vérapamil) augmentent les concentrations plasmatiques de ranolazine. Le vérapamil (120 mg trois fois par jour) augmente les concentrations à l'état d'équilibre de la ranolazine de 2,2 fois. Il est recommandé d'effectuer le titrage de dose de ranolazine avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la P-gp. Une réduction de dose de CORZYNA^{MC} peut être nécessaire si l'un de ces traitements est commencé.

Digoxine

Les concentrations plasmatiques de ranolazine ne sont pas significativement modifiées par la digoxine concomitante à raison de 0,125 mg une fois par jour.

Effets de la ranolazine sur d'autres médicaments

Des études *in vitro* indiquent que la ranolazine et son métabolite O-déméthylé sont des inhibiteurs faibles du CYP 3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'autres substrats du CYP 3A4. La ranolazine et son métabolite sont des inhibiteurs modérés du CYP 2D6, ainsi que des inhibiteurs modérés de la P-gp. *In vitro*, la ranolazine s'est aussi révélée être un inhibiteur de l'OCT2. La ranolazine et ses divers métabolites ne sont pas connus pour inhiber le métabolisme des CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ou 2E1 dans les microsomes hépatiques humains.

Substrats du CYP 3A4

Les taux plasmatiques de la simvastatine, un substrat du CYP 3A4, et son métabolite actif ont augmenté de 2 fois chez des volontaires sains recevant de la simvastatine à 80 mg une fois par jour, avec de la ranolazine à raison de 1 000 mg deux fois par jour (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). L'exposition moyenne à l'atorvastatine à raison de 80 mg une fois par jour a augmenté d'environ 40 % après co-administration avec la ranolazine à raison de 1 000 mg deux fois par jour chez des volontaires sains. Cependant, chez un seul sujet, l'exposition à l'atorvastatine et à ses métabolites a augmenté d'environ 400 % en présence de ranolazine.

Diltiazem

La pharmacocinétique du diltiazem n'est pas affectée par la ranolazine chez les volontaires sains recevant 60 mg de diltiazem trois fois par jour et 1 000 mg de ranolazine deux fois par jour.

Substrats de la P-gp

Digoxine

La ranolazine augmente les concentrations de digoxine d'environ 1,5 fois chez les volontaires sains recevant 1 000 mg de ranolazine deux fois par jour et 0,125 mg de digoxine une fois par jour. Les taux de digoxine doivent être surveillés après le début du traitement par CORZYNA^{MC}, puis régulièrement pendant cette administration concomitante (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Substrats du CYP 2D6

La ranolazine est un inhibiteur modéré du CYP 2D6. L'administration de 750 mg de ranolazine deux fois par jour a augmenté les concentrations plasmatiques de métoprolol de 1,8 fois. Cependant, l'exposition au métoprolol ou à d'autres substrats du CYP 2D6 (p. ex. propafénone et flécaïnide ou dans une moindre mesure, les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques) peut être accrue lors de l'administration en association avec CORZYNA^{MC}, et un ajustement posologique de ces produits médicinaux peut être nécessaire. Dans les métaboliseurs rapides du dextrométhorphan, un substrat du CYP 2D6, la ranolazine inhibe partiellement la formation du principal métabolite, le dextrorphan.

Médicaments transportés par le transporteur de cations organiques 2 (OCT2)

L'exposition plasmatique à la metformine 1000 mg deux fois par jour a augmenté de 1,4 et de 1,8 fois chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsqu'elle est co-administrée avec CORZYNA^{MC} 500 mg et 1000 mg deux fois par jour, respectivement. Lorsque la metformine est prise simultanément avec CORZYNA^{MC} à 1 000 mg deux fois par jour, limiter la dose de metformine à 1 700 mg/jour. L'exposition à d'autres substrats de l'OCT2, notamment, mais sans s'y limiter, le pindolol et la varénicline, peut être touchée à un degré similaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Interactions pharmacodynamiques

Le traitement concomitant de la ranolazine avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc peut donner lieu à une interaction pharmacodynamique et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. Ces médicaments comprennent, entre autres, certains antiarythmiques (p. ex. quinidine, disopyramide, procaïnamide), l'érythromycine et les antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine, doxépine, amitriptyline).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Durée de conservation de CORZYNA^{MC} : 24 mois.

Conserver CORZYNA^{MC} à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux directives concernant les déchets biodangereux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

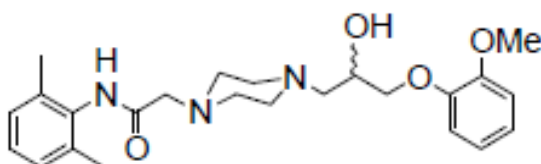
Substance pharmaceutique

Nom propre : Ranolazine

Nom chimique : 1-pipérazineacétamide, N-(2,6-diméthylphényl)-4-[2-hydroxy-3-(2-méthoxyphénoxy)propyl]-, (±)-

Formule moléculaire : C₂₄H₃₃N₃O₄

Masse moléculaire : 427,54 g/mole



Formule de structure :

Propriétés physicochimiques :

La ranolazine est d'un blanc solide à blanc cassé uni. La ranolazine est soluble dans le dichlorométhane et le méthanol, peu soluble dans le tétrahydrofurane, l'éthanol, l'acétonitrile et l'acétone, légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, le toluène et l'éther éthylique, et très légèrement soluble dans l'eau. La ranolazine présente une faible solubilité dans l'intervalle de pH de 1,2 à 7,5, sauf à 0,1 N HCl.

Solubilité de la substance active de la ranolazine dans des tampons physiologiques	
Milieu	Solubilité en mg/ml
0,1 N HCl	15,6609
0,01 N HCl	2,0066
Tampon acétate, pH de 4,5	1,6712
Tampon de phosphate, pH de 6,8	0,2355
Eau purifiée	0,1306
Tampon de phosphate, pH de 7,5	0,1446

La ranolazine présente une forme polymorphe I.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et données démographiques de l'étude

Tableau 2 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur la ranolazine, lorsqu'elle est utilisée comme complément aux traitements antiangineux de première intention

Étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen	Sexe
CARISA*	À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	1. Ranolazine 750 mg deux fois par jour pendant 12 semaines 2. Ranolazine 1 000 mg deux fois par jour pendant 12 semaines 3. Placebo deux fois par jour pendant 12 semaines	823 patients souffrant d'angine de poitrine chronique symptomatique	64 ans	638 H 185 F
ERICA#	À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Ranolazine 1 000 mg deux fois par jour ou placebo pendant 6 semaines	565 patients atteints de maladies coronariennes et ≥ 3 crises d'angine de poitrine/semaine	62 ans	409 H 155 F

*CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) était une étude portant sur 823 patients souffrant d'angine de poitrine chronique, répartis de façon aléatoire pour recevoir un traitement de 12 semaines par ranolazine à libération prolongée 750 mg, 1 000 mg ou par placebo, deux fois par jour, qui ont également continué à recevoir des doses quotidiennes fixes d'aténolol 50 mg, d'amlodipine 5 mg ou de diltiazem CD 180 mg. Les nitrates sublinguaux ont été utilisés dans cette étude en fonction des besoins.

#Dans l'essai ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina), 565 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir une dose initiale de ranolazine à libération prolongée 500 mg deux fois par jour ou un placebo pendant 1 semaine, suivie de 6 semaines de traitement par ranolazine à libération prolongée 1 000 mg deux fois par jour ou un placebo, en plus d'un traitement concomitant par amlodipine à une dose de 10 mg une fois par jour. En outre, 45 % de la population étudiée a également reçu des nitrates à action prolongée. Les nitrates sublinguaux étaient utilisés en cas de besoin pour traiter les épisodes d'angine de poitrine.

13.2 Résultats des études

Dans l'essai CARISA, des augmentations statistiquement significatives ($p < 0,05$) de la durée et du moment de l'exercice modifié sur tapis roulant du protocole de Bruce avant l'angine de poitrine ont été observées à la semaine 12 pour chaque dose de ranolazine par rapport au placebo, tant au creux (12 heures après l'administration), $p < 0,05$, qu'à la crête (4 heures après l'administration), $p < 0,005$, avec des effets minimes sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Au creux, la durée moyenne de l'exercice était de 416 secondes au début de cette étude, tandis que le temps moyen avant l'apparition de l'angine au départ était de 326 secondes, et que le temps moyen avant l'ischémie sur l'ECG au départ était de 303 secondes. À la crête, la durée moyenne de l'exercice était de 467 secondes au début de cette étude, tandis que le temps moyen avant l'apparition de l'angine au départ était de 387 secondes, et que le temps moyen avant l'ischémie sur l'ECG au départ était de 405 secondes.

Les changements par rapport au placebo dans les paramètres de l'exercice sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 – Résultats de l'exercice sur tapis roulant à la semaine 12 de l'essai CARISA

Étude	CARISA (N = 791)					
	Placebo	750 mg	Différence moyenne par rapport au placebo (sec)	1000 mg	Différence moyenne par rapport au placebo (sec)	
Durée de l'exercice, variation moyenne par rapport au début de l'étude, en secondes	minimale	91,7	115,4	24 ^a	115,8	24 ^a
	maximale	65,4	99,4	34 ^b	91,5	26 ^b
Durée avant l'angine de poitrine, variation moyenne par rapport au début de l'étude, en secondes	minimale	114,3	144,0	30 ^a	140,3	26 ^a
	maximale	88,9	126,9	38 ^b	126,8	38 ^b
Durée jusqu'au sous-décalage du segment ST à 1 mm, variation moyenne par rapport au début de l'étude, en secondes	minimale	125,1	145,1	20	146,2	21
	maximale	59,2	100,0	41 ^b	93,8	35 ^b

^a valeur $p \leq 0,05$; ^b valeur $p \leq 0,005$

Les effets de la ranolazine sur la fréquence des angines et l'utilisation de la nitroglycérine sont présentés dans le Tableau 4. Une fréquence de référence de 4,5 épisodes d'angine par semaine a été observée dans tous les groupes de traitement.

Tableau 4 – Fréquence de l'angine de poitrine et prise de nitroglycérine dans l'essai CARISA

		Placebo	Ranolazine 750 mg ^a	Ranolazine 1 000 mg ^a
Fréquence de l'angine de poitrine (crises/semaine)	N	258	272	261
	Moyenne	3,3	2,5	2,1
	Valeur p vs placebo	–	0,006	< 0,001
Utilisation de nitroglycérine (doses/semaine)	N	252	262	244
	Moyenne	3,1	2,1	1,8
	Valeur p vs placebo	–	0,016	< 0,001

^a Deux fois par jour

La tolérance à la ranolazine ne s'est pas développée après 12 semaines de traitement. Aucune augmentation de résurgence de l'angine de poitrine, mesurée par la durée de l'exercice, n'a été observée à la suite d'un arrêt brutal de la ranolazine.

Dans l'essai ERICA, la ranolazine a été évaluée chez des patients souffrant d'angine de poitrine chronique qui ont continué à présenter des symptômes malgré un traitement par agent antiangineux administré à la dose maximale. Les résultats de cet essai sont présentés dans le Tableau 5 ci-dessous. Des diminutions statistiquement significatives de la moyenne tronquée des épisodes d'angine hebdomadaires ont été observées à 2,9 et à 3,3 ($p = 0,03$) avec la

ranolazine et le placebo, respectivement. La moyenne tronquée de l'utilisation hebdomadaire de nitroglycérine de secours (à action rapide) a également été réduite, à 2,0 et à 2,7 ($p = 0,01$), respectivement. Les valeurs des moyennes tronquées excluaient les valeurs individuelles de patients dans les 2 % supérieurs et inférieurs des valeurs mesurées. Les effets de ce traitement sont apparus de manière constante en fonction de l'âge et de l'utilisation de nitrates à action prolongée.

Tableau 5 – Fréquence de l'angine de poitrine et prise de nitroglycérine dans l'essai ERICA

		Ranolazine ^a	Placebo
Fréquence de l'angine de poitrine (crises/semaine)	N	277	281
	Moyenne arithmétique	3,3	4,3
	Médiane	2,2	2,4
Utilisation de nitroglycérine (doses/semaine)	N	277	281
	Moyenne arithmétique	2,7	3,6
	Médiane	1,3	1,7

^a 1 000 mg deux fois par jour

Sexe

Dans l'ensemble, les effets sur la fréquence de l'angine de poitrine et la tolérance à l'exercice étaient considérablement plus faibles chez les femmes que chez les hommes. Dans le cadre de l'essai CARISA, l'amélioration du test de tolérance à l'effort chez les femmes était d'environ 33 % par rapport à celle des hommes, à une dose de 1 000 mg deux fois par jour. Dans le cadre de l'essai ERICA, où le paramètre principal était la fréquence des crises d'angine de poitrine, la réduction moyenne des crises hebdomadaires était de 0,3 pour les femmes et de 1,3 pour les hommes.

Race

Le nombre de patients non caucasiens était insuffisant pour permettre des analyses sur l'efficacité ou l'innocuité par sous-groupe racial.

Études de biodisponibilité comparatives

État de jeûne

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, ouverte, randomisée, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, évaluant une dose orale unique (1 x 1 000 mg) des comprimés à libération prolongée CORZYNA^{MC} (ranolazine), 1 000 mg (KYE Pharmaceuticals Inc.), et des comprimés à libération prolongée RANEXA^{MD} (ranolazine), 1 000 mg (Gilead Sciences, Inc., commercialisé aux États-Unis), a été menée chez des sujets masculins adultes, d'origine asiatique, en bonne santé et à jeun. Les résultats des 63 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés au tableau 6.

Tableau 6 – Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives

Ranolazine (1 x 1 000 mg) À partir de données de mesure Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng h/ml)	20 346,5 24 189,7 (53,8)	18 678,5 22 135,1 (54,3)	108,9	99,1 – 119,5
ASC _I (ng h/ml)	20 681,7 24 552,4 (53,9)	19 414,7 22 645,7 (52,7) [^]	106,7	98,2 – 116,0
C _{max} (ng/ml)	1479,6 1617,8 (42,6)	1369,5 1515,4 (45,7)	108,0	100,3 – 116,4
T _{max} ³ (h)	5,33 (1,00 – 24,00)	5,03 (1,00 – 24,02)		
T _{1/2} ⁴ (h)	5,10 (38,2)	4,75 (33,0) [^]		

¹ CORZYNA^{MC} (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 1 000 mg (KYE Pharmaceuticals Inc.)

² RANEXA^{MD} (ranolazine), comprimé à libération prolongée, 1 000 mg (Gilead Sciences, Inc.), commercialisé aux États-Unis

³ Exprimé sous forme de médiane (fourchette)

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

[^]N = 62

Régime alimentaire riche en gras et en calories

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, ouverte, randomisée, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, évaluant une dose orale unique (1 x 1 000 mg) des comprimés à libération prolongée CORZYNA^{MC} (ranolazine), 1 000 mg (KYE Pharmaceuticals Inc.), et des comprimés à libération prolongée RANEXA^{MD} (ranolazine), 1 000 mg (Gilead Sciences, Inc., commercialisé aux États-Unis), a été menée chez des sujets masculins adultes, d'origine asiatique, en bonne santé et sous un régime alimentaire riche en gras et en calories. Les résultats des 59 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés au tableau 7.

Tableau 7 – Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives

Ranolazine (1 x 1 000 mg) À partir de données de mesure Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng h/ml)	18 851,1 20 769,2 (45,2)	18 763,3 20 470,0 (42,3)	100,6	94,86 – 106,68
ASC _i (ng h/ml)	19 298,5 21 307,0 (45,6) [^]	19 024,8 20,729,7 (42,3)	101,0	95,10 – 107,18
C _{max} (ng/ml)	1396,9 1497,3 (38,7)	1422,0 1517,0 (38,5)	98,3	91,99 – 105,09
T _{max} ³ (h)	5,67 (3,00 – 24,00)	5,67 (4,02 – 24,03)		
T _{1/2} ⁴ (h)	5,01(76,8) [^]	4,50 (41,6)		

¹ CORZYNA^{MC} (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 1 000 mg (KYE Pharmaceuticals Inc.)

² RANEXA^{MD} (ranolazine), comprimé à libération prolongée, 1 000 mg (Gilead Sciences, Inc.), commercialisé aux États-Unis

³ Exprimé sous forme de médiane (fourchette)

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

[^]N = 58

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénèse

Il n'y avait aucune preuve de potentiel cancérigène chez les souris ou les rats. Les doses orales les plus élevées utilisées dans les études portant sur la cancérogénicité étaient de 150 mg/kg/jour pendant 21 mois chez le rat (900 mg/m²/jour) et de 50 mg/kg/jour pendant 24 mois chez la souris (150 mg/m²/jour). Ces doses maximales tolérées sont respectivement de 0,8 et 0,1 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour l'homme (DMRH) de 2 000 mg, en fonction de la surface corporelle. Une étude publiée a indiqué que la ranolazine favorisait la formation de tumeurs et la progression vers la malignité lorsqu'elle était administrée à des souris transgéniques hétérozygotes (APC [min/+]) à une dose de 30 mg/kg deux fois par jour. L'importance clinique de ces découvertes est inconnue.

Mutagenèse

Le potentiel génotoxique de la ranolazine s'est révélé négatif dans les tests suivants : test de mutation bactérienne d'Ames, test de Saccharomyces pour la conversion mitotique des gènes, test d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster (cellules CHO), test de mutation génique CHO/HGPRT de mammifères et tests de micronoyaux réalisés sur la moelle osseuse de souris et de rats.

Altération de la fertilité

Chez les rats mâles et femelles, l'administration orale de ranolazine qui a respectivement produit des expositions (ASC) environ 3 ou 5 fois plus élevées que la DHMR n'a eu aucun effet sur la fertilité.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

PrCORZYNA^{MC}

Comprimés à libération prolongée de ranolazine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre CORZYNA^{MC} et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de CORZYNA^{MC}.

Mises en garde et précautions importantes

CORZYNA^{MC} peut modifier l'activité électrique (allongement de l'intervalle QT) de votre cœur. Vous ne devez pas prendre plus de 1 000 mg de CORZYNA^{MC} deux fois par jour.

Pour quoi CORZYNA^{MC} est-il utilisé?

CORZYNA^{MC} est un médicament utilisé pour traiter les douleurs thoraciques (angine de poitrine stable) chez les adultes. Il est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments chez les patients :

- qui ne peuvent tolérer d'autres traitements antiangineux ou pour lesquels d'autres traitements antiangineux ne permettent pas de contrôler leurs douleurs thoraciques, y compris les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques.

Comment CORZYNA^{MC} fonctionne-t-il?

La façon dont CORZYNA^{MC} traite vos symptômes d'angine n'est pas connue avec précision.

Quels sont les ingrédients de CORZYNA^{MC}?

Ingrédients médicinaux : Ranolazine

Ingrédients non médicinaux : Hypromellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, Opadry® II 85F570040 beige, Opadry® II 32K520117 jaune, eau purifiée, hydroxyde de sodium.

CORZYNA^{MC} est proposé sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés à libération prolongée : 500 mg et 1 000 mg

Ne prenez pas CORZYNA^{MC} dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la ranolazine ou à l'un des autres ingrédients de CORZYNA^{MC} (voir la liste des ingrédients non médicinaux susmentionnés);
- vous êtes atteint d'une maladie rénale grave;
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique modérée à grave;
- vous prenez les médicaments suivants, qui peuvent provoquer des interactions graves avec CORZYNA^{MC};
 - contre les arythmies : quinidine, procaïnamide, disopyramide, sotalol, ibutilide, amiodarone, dronédarone;
 - contre l'infection fongique : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole;
 - contre l'infection : clarithromycine;

- contre la dépression : néfazodone;
- contre le VIH : nelfinavir, ritonavir, lopinavir, saquinavir;
- contre la tuberculose : rifampicine, rifabutine, rifapentine;
- contre les crises ou les convulsions : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine;
- millepertuis;
- Vous consommez du pamplemousse, des boissons ou des produits qui contiennent du pamplemousse.

Afin d'éviter les effets secondaires et de vous assurer d'une utilisation adéquate, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CORZYNA^{MC}. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- tous les médicaments que vous prenez (sur ordonnance, en vente libre et produits de santé naturels);
- si vous souffrez, ou avez des antécédents familiaux, d'un problème cardiaque appelé « allongement de l'intervalle QT » ou « syndrome de QT long »;
- si vous présentez de faibles taux d'électrolytes (comme un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium), une affection qui peut causer un faible taux d'électrolytes (comme des vomissements persistants et des troubles alimentaires) ou si vous prenez des médicaments qui peuvent affecter les taux d'électrolytes, tels que :
 - des diurétiques;
 - des laxatifs;
 - des lavements;
 - des doses élevées de corticostéroïdes;
 - des médicaments pour le reflux acide ou le reflux gastro-œsophagien (RGO);
- si vous avez des problèmes hépatiques;
- si vous avez des problèmes rénaux;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de tomber enceinte. Les effets de CORZYNA^{MC} sur votre bébé à naître sont encore inconnus;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Les possibilités d'excrétion de CORZYNA^{MC} dans votre lait maternel sont encore inconnues. Votre médecin décidera si vous pouvez allaiter ou si vous devriez arrêter le traitement par CORZYNA^{MC}.

Autres mises en garde à connaître :

Patients âgés de plus de 75 ans : Vous pourriez être plus susceptibles de présenter des effets secondaires.

Surveillance et examens de laboratoire : Avant de commencer le traitement par CORZYNA^{MC} et périodiquement pendant le traitement, votre médecin doit :

- effectuer un électrocardiogramme (ECG) pour surveiller l'activité de votre cœur;
- effectuer des analyses de sang pour vérifier vos taux d'électrolytes;
- vérifier vos fonctions rénales et hépatiques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Vous devez éviter de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou d'accomplir des tâches qui nécessitent votre vigilance tant que vous ne connaîtrez pas la façon dont CORZYNA^{MC} vous affecte. CORZYNA^{MC} peut provoquer :

- des étourdissements;
- une vision floue;
- de la confusion;

- des hallucinations : entendre, voir ou sentir des choses qui ne sont pas réelles.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les médicaments suivants peuvent aussi interagir avec CORZYNA^{MC} :

- médicaments pour les problèmes cardiaques, y compris les arythmies : p. ex., digoxine, propafénone, flécaïnide;
- médicaments contre les infections bactériennes, virales ou fongiques : p. ex., érythromycine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, fluconazole;
- médicaments qui préviennent le rejet d'organe après une greffe : p. ex., cyclosporine, sirolimus, everolimus;
- médicaments pour réduire le taux de cholestérol : p. ex., simvastatine, lovastatine, atorvastatine;
- médicaments contre l'hypertension : p. ex., métoprolol, diltiazem, vérapamil;
- médicaments contre la dépression : p. ex., imipramine, doxépine, amitriptyline;
- metformine – utilisée pour traiter le taux de sucre élevé (diabète);
- tacrolimus – utilisé pour traiter l'eczéma.

Comment prendre CORZYNA^{MC} :

Prenez CORZYNA^{MC} :

- exactement comme votre médecin vous l'a expliqué.
- **Ne pas** écraser, casser, ni mâcher les comprimés. Avaler les comprimés en entier.
- **Ne pas** prendre plus 1 000 mg deux fois par jour.

Dose habituelle pour les adultes : 500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de CORZYNA^{MC}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes d'un surdosage comprennent :

- tension artérielle basse;
- fréquence cardiaque lente;
- contractions musculaires;
- tremblements;
- instabilité ou confusion;
- étourdissements;
- nausées et vomissements;
- difficulté à parler ou à comprendre;
- hallucinations.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, attendez et prenez votre prochaine dose à l'heure prévue. Ne doublez pas votre dose pour compenser la dose manquée.

Quels sont les effets secondaires susceptibles d'être associés à CORZYNA^{MC}?

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant CORZYNA^{MC}. Si vous ressentez un effet secondaire non mentionné ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANTS Étourdissements	✓		
Maux de tête	✓		
Constipation	✓		
Nausées	✓		
RARES Allongement de l'intervalle QT (changements dans l'activité électrique de votre cœur) : étourdissements, sentiment de faiblesse ou de légèreté, battements de cœur irréguliers ou rapides, convulsions			✓
Insuffisance rénale chez les personnes déjà aux prises avec de graves problèmes rénaux		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

À conserver à température ambiante (de 15 °C à 30°C).
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de CORZYNA^{MC} :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour les patients. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant www.kyepharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 822-7126.

Le présent dépliant a été rédigé par KYE Pharmaceuticals Inc.
Dernière révision le : 30 DÉC 2020