

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

Pr**CORZYNA**<sup>MC</sup>

comprimés à libération prolongée de ranolazine

Pour usage oral

375 mg, 500 mg, 750 mg et 1 000 mg de ranolazine

Antiangineux

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

Date d'approbation :  
2025-06-30

Numéro de contrôle : 264421

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 Posologie et administration, 4.1 Posologie recommandée et ajustement posologique	06/2025
--	---------

### 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>3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....</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 .....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
<b>5 Surdose .....</b>	<b>5</b>
<b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>6</b>
<b>7 Mises en garde et précautions .....</b>	<b>6</b>
Insuffisance cardiaque .....	7
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Grossesse.....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants et adolescents .....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 Effets indésirables .....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	12
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	13
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	13
<b>9</b>	<b>Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>13</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	14
9.3	Interactions médicament-comportement .....	15
9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	21
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	21
<b>10</b>	<b>Pharmacologie clinique .....</b>	<b>21</b>
10.1	Mode d'action .....	21
10.2	Pharmacodynamie .....	21
10.3	Pharmacocinétique .....	22
<b>11</b>	<b>Conservation, stabilité et mise au rebut.....</b>	<b>23</b>
	Partie 2 : Renseignements scientifiques .....	24
<b>13</b>	<b>Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>24</b>
14	Études cliniques .....	24
14.1	Études cliniques par indication .....	24
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	29
<b>16</b>	<b>Toxicologie non clinique.....</b>	<b>32</b>
	<b>Renseignements destinés aux patient•e•s.....</b>	<b>34</b>

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

### 1 Indications

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

#### 1.1 Pédiatrie

**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 Gériatrie

**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 [7.1.4 Personnes âgées](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

### 2 Contre-indications

CORZYNA 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 [9 Interactions médicamenteuses](#));
- les patients qui prennent des antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide et disopyramide) ou de classe III (p. ex. sotalol, ibutilide, amiodarone et dronédarone);
- les patients qui prennent des inducteurs du CYP 3A4, comme la rifampine, le phénobarbital, la carbamazépine et le millepertuis (voir [9 Interactions médicamenteuses](#));
- les patients qui sont atteints d'insuffisance rénale grave, c.-à-d. taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique modérée à grave (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#));
- les patients qui souffrent d'hypersensibilité à la ranolazine ou à l'un des excipients (voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#)).

### 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Il s'est révélé que CORZYNA prolonge l'intervalle QT (voir [2. Contre-indications](#); [7. Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT](#); [8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation](#); [9. Interactions médicamenteuses](#); [10.2. Pharmacodynamie, Effets électrocardiographiques](#)).

- Les doses de CORZYNA ne doivent pas dépasser 1 000 mg deux fois par jour.

## **4 Posologie et administration**

### **4.1 Considérations posologiques**

- La posologie maximale de CORZYNA est de 500 mg deux fois par jour chez les patients recevant des inhibiteurs modérés du CYP 3A4
- La prise d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) peut augmenter l'exposition à CORZYNA

### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

- La posologie de départ de CORZYNA est de 375 mg ou 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 est de 1 000 mg deux fois par jour.
- Il convient d'ajuster la posologie si CORZYNA est pris conjointement avec d'autres médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- La posologie maximale de CORZYNA 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 avec de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée (voir [2. Contre-indications](#)).
- La prise d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), comme la cyclosporine, peut augmenter l'exposition à CORZYNA (voir [9.4. Interactions médicament-médicament](#)).

### **4.4 Administration**

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

### **4.5 Dose oubliée**

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

## **5 Surdose**

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 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 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 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée, dosés à 375, 500, 750 et 1 000 mg	Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, copolymère d'acrylate d'éthyle et d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, eau purifiée, HPMC 2910/hypromellose, hydroxyde de sodium, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, macrogol/PEG, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 80, stéarate de magnésium, talc, triacétine.

### Description

Les comprimés de CORZYNA dosés à 375 mg sont de couleur blanche ou blanc cassé, biconvexes, enrobés et de forme oblongue. Ils portent l'inscription « 375 » sur un côté, alors que l'autre est vierge de toute inscription; ils sont proposés en boîte de 60 comprimés.

Les comprimés de CORZYNA 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 dosés à 750 mg sont de couleur blanche ou blanc cassé, biconvexes, enrobés et de forme oblongue. Ils portent l'inscription « 750 » sur un côté, alors que l'autre est vierge de toute inscription; ils sont proposés en boîte de 60 comprimés.

Les comprimés de CORZYNA 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

### Généralités

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

La posologie maximale de CORZYNA 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 [9. Interactions médicamenteuses](#)). Les concentrations plasmatiques de ranolazine peuvent également augmenter chez les patients métaboliseurs lents du CYP 2D6.

La prise concomitante de CORZYNA avec de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée (voir [2. Contre-indications](#)).

## **Appareil cardiovasculaire**

### **Allongement de l'intervalle QT**

La ranolazine bloque l' $I_{Kr}$  et prolonge l'intervalle QT<sub>c</sub> proportionnellement à la dose (voir [10.2. 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 [8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). CORZYNA ne doit pas être utilisé à des doses supérieures à 1 000 mg deux fois par jour. CORZYNA est contre-indiqué avec la prise d'antiarythmiques de classes IA et III et de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 (voir [2. Contre-indications](#) et [9. Interactions médicamenteuses](#)). L'utilisation de CORZYNA doit être évitée chez les patients qui ont un allongement de l'intervalle QT, le syndrome du QT long acquis et la plupart des formes de syndrome du QT long congénital ainsi que chez les patients traités par des médicaments qui allongent l'intervalle QT.

L'allongement de l'intervalle QT<sub>c</sub> 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 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 QT<sub>c</sub>. 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/QT<sub>c</sub> 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.

### **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 n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, quoique la dose devrait être administrée avec prudence.

## Conduite 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.

Lorsqu'ils prennent CORZYNA, les patients doivent être avertis de ne pas conduire, de ne pas utiliser des machines dangereuses ou de ne pas s'adonner à des activités qui exigent de la vigilance ou une coordination physique s'ils ressentent l'un de ces effets.

## Système endocrinien et métabolisme

### 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.

## Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

CORZYNA est contre-indiqué pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à grave (voir [2. 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 [10.2. Pharmacodynamie](#)). Il est recommandé d'effectuer le titrage de dose avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique bénigne.

## Surveillance et examens de laboratoire

Des évaluations par ECG doivent être effectuées dès le début, avant de commencer le traitement par CORZYNA, et répétées périodiquement pendant le traitement par CORZYNA afin de surveiller l'allongement de l'intervalle QTc (voir [10.2. Pharmacodynamie, Effets électrocardiographiques](#)). Les taux d'électrolytes (potassium, calcium et magnésium) doivent être évalués au départ puis surveillés périodiquement pendant le traitement par CORZYNA. L'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie doivent être prises en charge avant de débiter ou de poursuivre le traitement par CORZYNA.

## Fonction 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 est contre-indiqué pour les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir [2. Contre-indications](#)). Une surveillance de la fonction rénale avant le début du traitement, puis périodiquement, est de mise chez les patients traités par CORZYNA. En cas de déclaration d'insuffisance rénale aiguë, arrêter CORZYNA.

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.

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 et traiter de façon appropriée.

Surveiller la fonction rénale après le début du traitement, puis périodiquement, chez les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 60 ml/min) (voir [2. Contre-indications](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Grossesse**

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 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, soit d'arrêter le traitement par CORZYNA.

### **7.1.3 Enfants et adolescents**

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

[8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#)) 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.

## **8 Effets indésirables**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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 céphalées (5,5 %), la constipation (4,5 %) et les nausées (4,4 %). 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.

### **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.

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 céphalées (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.

**Tableau 1 – Résumé des effets indésirables signalés lors du traitement par  $\geq 3$  % des sujets de l'essai MARISA\***

Classification par système et organe / Terme privilégié	Ranolazine n = 191 (%)			Placebo n = 191 (%)
	500 mg	1 000 mg	1 500 mg	
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Constipation	0	1,7	4,3	0
Nausées	< 1	1,1	8,6	0
<b>Troubles généraux et autres</b>				
Étourdissements	1,1	5,0	12,3	1,1
Céphalées	< 1	1,1	2,7	2,2
Asthénie	0	1,7	6,4	2,2
Transpiration	0	0	2,7	0

\* L'essai MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) a été mené chez 191 patients souffrant d'angine de poitrine à l'effort qui ont été répartis de façon aléatoire, dans le cadre de cette étude à répartition aléatoire et à double insu, pour recevoir de la ranolazine à libération prolongée ou un placebo deux fois par jour selon un plan de traitement croisé de quatre périodes.

**Tableau 2 – Résumé des effets indésirables signalés lors du traitement par  $\geq 1$  % des sujets de l'essai ERICA#**

Classification par système et organe / Terme privilégié	Ranolazine n = 281 (%)		Placebo n = 284 (%)
<b>Affections cardiaques</b>			
Œdème périphérique		5,7	2,8
Tachycardie		1,1	0,4
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Constipation		8,9	1,8
Nausées		2,8	0,7
<b>Troubles généraux et autres</b>			
Étourdissements		3,9	2,5
Céphalées		2,8	2,5

Classification par système et organe / Terme privilégié	Ranolazine n = 281 (%)	Placebo n = 284 (%)
---	------------------------------	---------------------------

# L'essai ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) était une étude à double insu et contrôlée par placebo menée chez 565 patients atteints de maladies coronariennes et  $\geq 3$  crises d'angine de poitrine/semaine qui ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 1 000 mg de ranolazine ou un placebo deux fois par jour pendant 6 semaines.

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

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 :

*Affections cardiaques* : bradycardie, palpitations

*Affections de l'oreille et du labyrinthe* : acouphènes, vertiges

*Affections oculaires* : vision trouble

*Affections gastro-intestinales* : douleurs abdominales, sécheresse buccale, vomissements, dyspepsie

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : asthénie, œdème périphérique

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : anorexie, hyponatrémie

*Affections du système nerveux* : syncope

*Affections psychiatriques* : anxiété, état de confusion

*Affections du rein et des voies urinaires* : hématurie

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : dyspnée

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : hyperhidrose, prurit, urticaire

*Affections 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 [7.1.4. Personnes âgées](#)).

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

##### **Conclusions des essais cliniques**

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 [2. Contre-indications](#)).

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

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 :

*Affections cardiaques* : allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes, fibrillation ventriculaire

*Affections 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 du métabolisme et de la nutrition* : des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients diabétiques qui prennent un traitement contre le diabète.

*Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif* : la rhabdomyolyse a été observée chez des patients recevant la ranolazine en concomitance avec la simvastatine.

*Affections psychiatriques* : hallucinations

*Affections du rein et des voies urinaires* : dysurie, rétention urinaire

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : angio-œdème, prurit, éruption cutanée

## **9 Interactions médicamenteuses**

### **9.1. Interactions médicamenteuses graves**

- L'utilisation concomitante de CORZYNA avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4, des inducteurs du CYP 3A4 et des antiarythmiques de classe IA et de classe III est contre-indiquée (voir [2. Contre-indications](#)).

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de CORZYNA avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT ou provoquer la torsade de pointes devrait être évitée.

La prudence est de mise si des médicaments pouvant réduire les concentrations sériques en électrolytes sont utilisés avec CORZYNA.

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. Le risque d'effets indésirables liés à la dose (p. ex. nausées, étourdissements) peut être accru avec des concentrations plasmatiques plus élevées de ranolazine. Limiter la dose de CORZYNA à 500 mg deux fois par jour chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP 3A4. Le titrage de dose de ranolazine doit être effectué avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la P-gp et des inhibiteurs du CYP 2D6.

### *Substrats 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. Les taux plasmatiques de la simvastatine et de 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 [9.4. 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 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, 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 dextrophan.

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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de CORZYNA avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, clarithromycine, télichromycine, nelfinavir, ritonavir, indinavir, saquinavir et jus de pamplemousse)	ÉC	La ranolazine est un substrat du cytochrome CYP 3A4. Les inhibiteurs du CYP 3A4 augmentent les concentrations plasmatiques de ranolazine. Le risque d'effets indésirables liés à la dose (p. ex. nausées, étourdissements) peut également être accru avec des concentrations plasmatiques plus élevées. Un traitement concomitant par le kétoconazole à 200 mg deux fois par jour a augmenté l'ASC de la ranolazine de 3,0 à 3,9 fois pendant le traitement par la ranolazine.	Les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 sont contre-indiqués (voir <a href="#">2. Contre-indications</a> et <a href="#">10.3. Pharmacocinétique</a> ).

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs modérés du CYP 3A4 (p. ex., notamment, sans s’y limiter, le diltiazem, le vérapamil, l’aprépitant, l’érythromycine et le fluconazole)	ÉC	<p>Augmentent les concentrations moyennes à l’état d’équilibre de la ranolazine proportionnellement à la dose de 1,5 à 2,4 fois.</p> <p>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.</p>	<p>Il est recommandé d’effectuer le titrage de dose de ranolazine avec prudence chez les patients traités par le diltiazem et d’autres inhibiteurs modérément puissants du CYP 3A4.</p> <p>Limiter la dose de CORZYNA à 500 mg deux fois par jour chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP 3A4, et une réduction de dose de CORZYNA peut être nécessaire (voir <a href="#">4. Posologie et administration</a>; <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Généralités, Inhibiteurs du système du CYP 3A4, du CYP 2D6 et de la P-glycoprotéine</a>, et <a href="#">10.3 Pharmacocinétique</a>).</p>
Inhibiteurs de la P-gp (p. ex. cyclosporine, vérapamil, digoxine)	ÉC	<p>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.</p> <p>Les concentrations plasmatiques de ranolazine ne sont pas significativement modifiées par l’utilisation concomitante avec la digoxine à raison de 0,125 mg une fois par jour.</p>	<p>La prise concomitante de CORZYNA et d’inhibiteurs de la P-gp peut augmenter les concentrations de la ranolazine. Utiliser CORZYNA avec prudence chez ces patients, en limitant les augmentations de dose.</p> <p>Il est recommandé d’effectuer le titrage de dose de CORZYNA avec prudence chez les patients traités par des inhibiteurs de la P-gp. Une réduction de dose de CORZYNA peut être nécessaire si l’un de ces traitements est commencé. (Voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Généralités, Inhibiteurs du système du CYP 3A4, du</a></p>

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			<a href="#">CYP 2D6 et de la P-glycoprotéine</a> ; <a href="#">10.3 Pharmacocinétique</a> ).
Inducteurs du CYP 3A4 (p. ex. rifampine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis)	ÉC	La rifampicine (600 mg une fois par jour) réduit les concentrations à l'état d'équilibre de la ranolazine (1 000 mg deux fois par jour) d'environ 95 %.	La prise concomitante de CORZYNA avec des inducteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée (voir <a href="#">2. Contre-indications</a> et <a href="#">10.3. Pharmacocinétique</a> ).
Médicaments antiarythmiques et autres produits médicinaux pouvant allonger l'intervalle QT	ÉC	CORZYNA prolonge l'intervalle QTc; l'utilisation concomitante avec des antiarythmiques peut prolonger l'intervalle QT.	(Voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire</a> et <a href="#">10.2. Pharmacodynamie, Effets électrocardiographiques</a> ). L'administration concomitante de CORZYNA 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, 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.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antiarythmiques de classe IA (p. ex. procaïnamide et disopyramide) et de classe III (p. ex. sotalol, ibutilide, amiodarone et dronédarone)	É	CORZYNA prolonge l'intervalle QTc; l'utilisation concomitante avec des antiarythmiques peut prolonger l'intervalle QT.	L'utilisation concomitante avec des antiarythmiques de classe IA et de classe III est contre-indiquée (voir <a href="#">2. Contre-indications</a> ).
Médicaments ayant un effet sur les taux d'électrolytes  Diurétiques thiazidiques et apparentés (p. ex. laxatifs et lavements, amphotéricine B, fortes doses de corticostéroïdes et inhibiteurs de la pompe à protons)	ÉC	Des déséquilibres électrolytiques peuvent augmenter le risque de prolongation de l'intervalle QT chez les patients prédisposés à cette affection.	La prudence est de mise si des médicaments pouvant réduire les concentrations sériques en électrolytes sont utilisés avec CORZYNA (voir <a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT</a> ).

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Médicaments métabolisés par le CYP 3A4</p> <p>Substrats du CYP 3A4 (p. ex. lovastatine et atorvastatine)</p> <p>Substrats du CYP 3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (p. ex. cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus)</p>	<p>ÉC</p>	<p>Une augmentation des concentrations plasmatiques du tacrolimus, un substrat du CYP 3A4, a été observée chez des patients après l'administration de ranolazine. Il est recommandé de surveiller le taux sanguin de tacrolimus lorsque ce médicament est co-administré avec CORZYNA et d'ajuster la posologie en conséquence. Ces recommandations s'appliquent également aux autres substrats du CYP 3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (p. ex. cyclosporine, sirolimus, évérolimus).</p>	<p>Limiter la dose de simvastatine à 20 mg une fois par jour pour toute dose de CORZYNA, lorsque la ranolazine est administrée en association. L'ajustement de la dose d'autres substrats sensibles du CYP 3A4 (p. ex. lovastatine, atorvastatine) et de substrats du CYP 3A4 ayant une marge thérapeutique étroite peut être nécessaire puisque CORZYNA peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir <a href="#">10.3. Pharmacocinétique</a>).</p>
<p>Médicaments transportés par la P-gp (p. ex. digoxine)</p>	<p>ÉC</p>	<p>Une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine d'environ 1,5 fois a été signalée lorsque ce médicament est co-administré avec CORZYNA. Par conséquent, les taux de digoxine doivent être surveillés après le début et la fin du traitement par la ranolazine.</p>	<p>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 peut également être nécessaire. La dose de digoxine peut être ajustée (voir <a href="#">10.3. Pharmacocinétique</a>).</p>

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par le CYP 2D6 (p. ex. antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques)	ÉC	CORZYNA est partiellement métabolisé 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 de 1,2 fois les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la ranolazine à raison de 1 000 mg deux fois par jour. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. À la dose de 500 mg deux fois par jour, la co-administration d'un inhibiteur puissant du CYP 2D6 pourrait entraîner une augmentation de l'ASC de la ranolazine d'environ 62 %.	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, il peut être nécessaire de revoir les posologies de ces médicaments à la baisse (voir <a href="#">10.3. Pharmacocinétique</a> ).
Médicaments transportés par l'OCT2 (p. ex. metformine, pindolol et varénicline)	ÉC	L'exposition plasmatique à la metformine (1 000 mg deux fois par jour) a augmenté de 1,4 et de 1,8 fois chez les sujets atteints de diabète de type 2 lorsqu'elle est co-administrée avec CORZYNA.  L'exposition à la metformine n'a pas augmenté de manière significative lorsqu'elle a été administrée avec CORZYNA 500 mg pris deux fois par jour (voir <a href="#">10.3. Pharmacocinétique</a> ).	Si CORZYNA 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.

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

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Il faut éviter de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse et des produits contenant du pamplemousse avec la prise de CORZYNA (voir [2. Contre-indications](#)). Ces aliments inhibent le CYP 3A4 et augmentent les concentrations plasmatiques de ranolazine.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation concomitante de CORZYNA avec des inducteurs du CYP 3A4 tels que le millepertuis est contre-indiquée. Aucune interaction avec d'autres produits à base de plantes médicinales n'a été établie (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4](#)).

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 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 [2. Contre-indications, 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT, 9 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, 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.

#### *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).

### **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 [9. 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.

#### **Distribution**

Sur la gamme de concentration allant de 0,25 à 10 µg/ml, la liaison de la ranolazine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 62 %, principalement à l' $\alpha$ -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.

### **11 Conservation, stabilité et mise au rebut**

Conserver CORZYNA 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 2 : Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

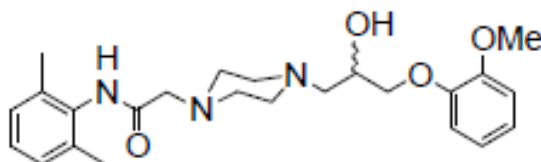
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Ranolazine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{24}H_{33}N_3O_4$ ; 427,54 g/mole

Structure (pour les produits biologiques)/formule développée :



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.

### 14 Études cliniques

#### 14.1 Études cliniques par indication

Comme complément aux traitements antiangineux de première intention.

**Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients pour les études cliniques sur la ranolazine, lorsqu'elle est utilisée comme complément aux traitements antiangineux de première intention**

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (É.-T.)	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 (9,3)	638 H 185 F
ERICA <sup>#</sup>	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 (8,7)	409 H 155 F
MARISA <sup>£</sup>	Traitement croisé de quatre périodes à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo	Ranolazine 500 mg, 1 000 mg ou 1 500 mg deux fois par jour ou placebo pendant 1 semaine	191 patients souffrant d'angine de poitrine à l'effort	64 ans (9,4)	140 H 51 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.

<sup>#</sup>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.

<sup>£</sup>Dans l'essai MARISA, des données limitées sont fournies et la ranolazine est évaluée en tant que monothérapie. Cent quatre-vingt-onze patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir un traitement par la ranolazine à 500 mg deux fois par jour, 1 000 mg deux fois par jour et 1 500 mg deux fois par jour ou le placebo correspondant, chacun étant administré pendant une semaine, selon un plan de traitement croisé. La ranolazine a été significativement supérieure au placebo dans l'allongement du temps d'effort, la durée avant l'angine de poitrine, le délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST jusqu'à 1 mm à toutes les doses de ranolazine avec une relation dose-réponse observée.

Une amélioration de la durée de l'effort a été statistiquement significative par rapport au placebo pour les trois doses de ranolazine, de 24 secondes avec la dose de 500 mg deux fois par jour jusqu'à 46 secondes avec la dose de 1 500 mg deux fois par jour, ce qui montre une relation dose-réponse.

### Résultats de l'étude

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 5 ci-dessous.

**Tableau 5 – Résultats de l'exercice sur tapis roulant à la semaine 12 de l'essai CARISA**

	Étude CARISA				
	Ranolazine		Placebo (N = 258)	Différence moyenne <sup>a</sup> entre les traitements (ET)	
	750 mg (N = 272)	1 000 mg (N = 261)		750 mg	1 000 mg
<b>Paramètre principal</b>					
Durée de l'exercice, variation moyenne par rapport au début de l'étude, en secondes					
minimale	115,4	115,8	91,7	23,7 <sup>b</sup> (10,9)	24 <sup>b</sup> (11,0)
maximale	99,4	91,5	65,4	34 <sup>c</sup> (10,7)	26,1 <sup>c</sup> (10,8)
<b>Paramètres secondaires clés</b>					
Durée avant l'angine de poitrine, variation moyenne par rapport au début de l'étude, en secondes					
minimale	145,1	146,2	114,3	29,7 <sup>b</sup> (12,1)	26,0 <sup>b</sup> (12,2)

Étude CARISA					
	Ranolazine		Placebo (N = 258)	Différence moyenne <sup>a</sup> entre les traitements (ET)	
	750 mg (N = 272)	1 000 mg (N = 261)		750 mg	1 000 mg
maximale	126,9	126,8	88,9	38,0 <sup>c</sup> (12,4)	37,9 <sup>c</sup> (12,6)
Durée jusqu'au sous-décalage du segment ST à 1 mm, variation moyenne par rapport au début de l'étude, en secondes					
minimale	145,1	146,2	125,1	19,9 (12,2)	21,1 (12,4)
maximale	100,0	93,8	59,2	40,8 <sup>c</sup> (11,8)	34,5 <sup>c</sup> (11,9)

a. Différence moyenne par rapport au placebo selon le modèle d'analyse de variance, y compris les effets pour la période de référence, le site groupé, le traitement de fond et le traitement, ajustée en fonction des facteurs de stratification de la répartition aléatoire

b. Statistiquement significatif après correction pour la multiplicité pour la comparaison entre la ranolazine et le placebo ( $p < 0,05$ )

c. Statistiquement significatif après correction pour la multiplicité pour la comparaison entre la ranolazine et le placebo ( $p \leq 0,005$ )

Les effets de la ranolazine sur la fréquence des angines et l'utilisation de la nitroglycérine sont présentés dans le Tableau 6. Une fréquence de référence de 4,5 épisodes d'angine par semaine a été observée dans tous les groupes de traitement.

**Tableau 6 – Fréquence de l'angine de poitrine et prise de nitroglycérine dans l'essai CARISA**

		Placebo	Ranolazine 750 mg <sup>a</sup>	Ranolazine 1 000 mg <sup>a</sup>
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
	N	252	262	244
	Moyenne	3,1	2,1	1,8

		Placebo	Ranolazine 750 mg <sup>a</sup>	Ranolazine 1 000 mg <sup>a</sup>
Utilisation de nitroglycérine (doses/semaine)	Valeur p vs placebo	–	0,016	< 0,001

<sup>a</sup> Deux fois par jour

La tolérance à la ranolazine ne s'est pas développée après 12 semaines de traitement. Aucune augmentation de récurrence 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 7 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 7 – Résultats des paramètres clés à la durée de 6 semaines chez les sujets avec une maladie coronarienne stable dans l'essai ERICA**

	Étude ERICA		
	Ranolazine <sup>a</sup> (N = 277)	Placebo (N = 281)	Valeur p <sup>b</sup>
<b>Paramètre principal</b>			
Fréquence hebdomadaire de l'angine de poitrine (crises/semaine)			
Moyenne tronquée ± ET	2,88 ± 0,19	3,31 ± 0,22	0,028
Médiane	2,18	2,43	--
<b>Paramètre secondaire</b>			
Consommation hebdomadaire de nitroglycérine (doses/semaine)			
Moyenne tronquée ± ET	2,03 ± 0,20	2,68 ± 0,22	0,014
Médiane	1,34	1,67	--
a. 1 000 mg deux fois par jour			
b. Selon le test des scores moyens de Cochran-Mantel Haenszel utilisant des scores de classement, stratifiant le site groupé			
ET = erreur type			

## 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.

### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

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 (ranolazine), 1 000 mg (Kye Pharmaceuticals Inc.), et des comprimés à libération prolongée RANEXA<sup>MD</sup> (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 9.

**Tableau 9 – Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives**

<b>Ranolazine (1 x 1 000 mg) À partir de données de mesure Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Test<sup>1</sup></b>	<b>Référence<sup>2</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (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 <sub>i</sub> (ng h/ml)	20 681,7 24 552,4 (53,9)	19 414,7 22 645,7 (52,7) <sup>^</sup>	106,7	98,2 – 116,0
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1479,6 1617,8 (42,6)	1369,5 1515,4 (45,7)	108,0	100,3 – 116,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	5,33 (1,00 – 24,00)	5,03 (1,00 – 24,02)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	5,10 (38,2)	4,75 (33,0) <sup>^</sup>		

<sup>1</sup> CORZYNA (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 1 000 mg (Kye Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> RANEXA (ranolazine), comprimé à libération prolongée, 1 000 mg (Gilead Sciences, Inc.), commercialisé aux États-Unis

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (fourchette) uniquement

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

^N = 62

Une étude de biodisponibilité à répartition aléatoire, comparative croisée, ouverte, comportant deux traitements, deux périodes, évaluant une dose orale unique (1 x 750 mg) des comprimés à libération prolongée CORZYNA (ranolazine), 750 mg (Kye Pharmaceuticals Inc.), et des comprimés à libération prolongée RANEXA<sup>MD</sup> (ranolazine), 750 mg (Menarini International Operations Luxembourg S.A., commercialisé en Europe), a été menée chez des sujets masculins et féminins adultes en bonne santé et à jeun. Les résultats des 64 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés au Tableau 10.

**Tableau 8 – Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives**

Ranolazine (1 x 750 mg) À partir de données de mesure <b>non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	8998,6 10396,0 (56,59)	9065,6 10481,1 (59,92)	99,26	92,9 – 105,9
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	9161,6 10636,6 (58,85)	9231,0 10647,1 (59,29)	99,25	92,8 – 106,0
C <sub>max</sub> (ng/ml)	798,6	758,8	105,25	96,6 – 114,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,51 (2,00 – 12,00)	5,50 (1,00 – 16,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	5,40 (49,70)	5,69 (75,60)		

1. CORZYNA (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 750 mg (Kye Pharmaceuticals Inc.)

2. RANEXA (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 750 mg (Menarini – Von Heyden GmbH), commercialisé en Europe

3. Exprimé sous forme de médiane (fourchette)

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

### 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 (ranolazine), 1 000 mg (Kye Pharmaceuticals Inc.), et des comprimés à libération prolongée RANEXA<sup>MD</sup> (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 11.

**Tableau 9 – Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives**

<b>Ranolazine (1 x 1 000 mg)</b> <b>À partir de données de mesure</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (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 <sub>I</sub> (ng h/ml)	19 298,5 21 307,0 (45,6) <sup>^</sup>	19 024,8 20 729,7 (42,3)	101,0	95,10 – 107,18
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1396,9 1497,3 (38,7)	1422,0 1517,0 (38,5)	98,3	91,99 – 105,09
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	5,67 (3,00 – 24,00)	5,67 (4,02 – 24,03)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	5,01 (76,8) <sup>^</sup>	4,50 (41,6)		

<sup>1</sup> CORZYNA (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 1 000 mg (Kye Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> RANEXA (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 1 000 mg (Gilead Sciences, Inc.), commercialisé aux États-Unis

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (fourchette)

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

<sup>^</sup>N = 58

Une étude de biodisponibilité à répartition aléatoire, comparative croisée, ouverte, comportant deux traitements, deux périodes, évaluant une dose orale unique (1 x 750 mg) des comprimés à libération prolongée CORZYNA (ranolazine), 750 mg (Kye Pharmaceuticals Inc.), et des comprimés à libération prolongée RANEXA (ranolazine), 750 mg (Menarini International Operations Luxembourg S.A., commercialisé en Europe), a été menée chez des sujets masculins et féminins adultes en bonne santé et non à jeun. Les résultats des 58 sujets qui ont terminé l'étude sont résumés au Tableau 12.

**Tableau 10 – Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives**

<b>Ranolazine</b> <b>(1 x 750 mg)</b> <b>À partir de données de mesure</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub>	8453	8359	101,1	97,1– 105,3
(ng·h/mL)	9427 (48,93)	9313 (50,46)		

<b>Ranolazine</b> <b>(1 x 750 mg)</b> <b>À partir de données de mesure</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>i</sub>	9467 <sup>5</sup>	9880 <sup>5</sup>	95,5	88,7 – 102,9
(ng·h/mL)	10,392 (44,62) <sup>5</sup>	10,911 (47,62) <sup>5</sup>		
C <sub>max</sub>	680	696	97,7	91,7 – 104,1
(ng/mL)	741 (43,19)	751 (40,97)		
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,50 (2,00 – 16,02)	5,55 (2,50 – 12,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	6,79 (3,78)	8,97 (6,87)		

<sup>1</sup> CORZYNA (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 750 mg (Kye Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> RANEXA (ranolazine), comprimés à libération prolongée, 750 mg (Menarini – Von Heyden GmbH), commercialisé en Europe

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (fourchette)

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

<sup>5</sup> N = 55

## 16 Toxicologie non clinique

**Génotoxicité** 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 chinois (cellules CHO), test de mutation génique CHO/HGPRT de mammifères et tests de micronoyaux réalisés sur la moelle osseuse de souris et de rats.

**Cancérogénicité** 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/m<sup>2</sup>/jour) et de 50 mg/kg/jour pendant 24 mois chez la souris (150 mg/m<sup>2</sup>/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.

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

*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 destinés aux patient·e·s

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

Pr **CORZYNA**<sup>MC</sup>

#### Comprimés à libération prolongée de ranolazine

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **CORZYNA**. 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 **CORZYNA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- **CORZYNA** 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** deux fois par jour.

#### À quoi sert **CORZYNA** :

**CORZYNA** 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 fonctionne **CORZYNA** :

La façon dont **CORZYNA** traite vos symptômes d'angine n'est pas connue avec précision.

#### Les ingrédients de **CORZYNA** sont :

Ingrédients médicinaux : Ranolazine

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, copolymère d'acrylate d'éthyle et d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, eau purifiée, HPMC 2910/hypromellose, hydroxyde de sodium, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, macrogol/PEG, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 80, stéarate de magnésium, talc, triacétine.

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

Comprimés à libération prolongée : 375 mg, 500 mg, 750 mg et 1 000 mg

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

- vous êtes allergique à la ranolazine ou à l'un des autres ingrédients de CORZYNA (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;
  - contre les arythmies : quinidine, procaïnamide, disopyramide, sotalol, ibutilide, amiodarone, dronedarone;
  - contre l'infection fongique : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole;
  - contre l'infection : clarithromycine;
  - contre la dépression : néfazodone;
  - contre le VIH : nelfinavir, ritonavir, indinavir, 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.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser CORZYNA, 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 prenez des médicaments (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 sur votre bébé à naître sont encore inconnus;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Les possibilités d'excrétion de CORZYNA dans votre lait maternel sont encore inconnues. Votre médecin décidera si vous pouvez allaiter ou si vous devriez arrêter le traitement par CORZYNA.

**Autres mises en garde :**

- **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 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 rénale et hépatique.
- **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 vous affecte. CORZYNA peut provoquer :
  - des étourdissements;
  - une vision floue;
  - de la confusion;
  - des hallucinations : entendre, voir ou sentir des choses qui ne sont pas réelles.

**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.**

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec CORZYNA comprennent :

- les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, clarithromycine, télichromycine, nelfinavir, ritonavir, indinavir, saquinavir et jus de pamplemousse) sont contre-indiqués;
- les inducteurs du CYP 3A4 (p. ex., rifampine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis) sont contre-indiqués;
- les antiarythmiques de classe IA (p. ex., procaïnamide et disopyramide) et de classe III (p. ex., sotalol, ibutilide, amiodarone et dronédarone) sont contre-indiqués.

**Les produits suivants pourraient également interagir avec CORZYNA :**

- 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 utiliser CORZYNA :**

- Prenez CORZYNA 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 de 1 000 mg deux fois par jour.
- **Ne pas** prendre plus de 500 mg deux fois par jour si vous prenez également des médicaments comme le diltiazem, le vérapamil, l'érythromycine et le fluconazole (*inhibiteurs modérés du CYP 3A4*).

**Dose habituelle :**

375 mg, 500 mg, 750 mg, ou 1 000 mg deux fois par jour.

**Surdose :**

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.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CORZYNA, 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 avez oublié de prendre une dose de ce médicament, il n'est pas nécessaire de prendre la dose manquée. Sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Ne pas prendre deux doses en même temps.

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

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- étourdissements
- maux de tête

- constipation
- nausées

#### 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>Peu fréquent</b>			
<b>Allongement de l'intervalle QT</b> (changements dans l'activité électrique de votre cœur) : étourdissements, sentiment de faiblesse ou de légèreté, battements de cœur irréguliers ou rapides, convulsions			✓
<b>Insuffisance rénale</b> 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 effet secondaire 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 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](http://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 :

À conserver à température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

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

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

**Pour en savoir plus sur CORZYNA :**

- 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 patients. 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.kyepharma.com](http://www.kyepharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-822-7126.

Le présent feuillet a été rédigé par KYE Pharmaceuticals Inc.

Date d'approbation : 2025-06-30