

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ranexa 375 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 375 mg de ranolazine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée
Comprimé bleu pâle de forme ovale portant la mention 375 gravée sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ranexa est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement symptomatique des patients atteints d'angine de poitrine (angor) stable mal contrôlés ou intolérants aux antiangoreux de première intention (comme les bêtabloquants et/ou les antagonistes calciques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Ranexa est disponible sous la forme de comprimés à libération prolongée de 375 mg, 500 mg et 750 mg.

Chez l'adulte : la posologie initiale recommandée de Ranexa est de 375 mg deux fois par jour. Après 2-4 semaines, procéder à une titration de dose vers la posologie 500 mg deux fois par jour et, en fonction de la réponse du patient, envisager une nouvelle titration pour atteindre la dose maximale recommandée de 750 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

En cas d'apparition d'effets secondaires liés au traitement (ex. vertiges, nausées ou vomissements), il peut être envisagé de passer progressivement de 500 mg à 375 mg de Ranexa deux fois par jour. En cas de persistance des symptômes malgré la réduction de la posologie, interrompre le traitement.

Traitement concomitant par inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (P-gp) : la prudence est recommandée en cas de titration de dose chez les patients traités par inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex. diltiazem, fluconazole, érythromycine) ou par inhibiteurs de la P-gp (ex. vérapamil, cyclosporine) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Insuffisance rénale : la prudence est recommandée en cas de titration de dose chez l'insuffisant rénal léger à modéré (clairance de la créatinine 30–80 ml/min) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2). Ranexa est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance hépatique : la prudence est recommandée en cas de titration de dose chez l'insuffisant hépatique léger (voir rubriques 4.4 et 5.2). Ranexa est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique modéré ou sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Sujet âgé : une attention particulière est requise en cas de titration de dose chez le patient âgé (voir rubrique 4.4). Une augmentation de l'exposition à la ranolazine est possible chez le sujet âgé, en raison d'une diminution de la fonction rénale liée à l'âge (voir rubrique 5.2). L'incidence des effets indésirables était plus élevée chez le sujet âgé (voir rubrique 4.8).

Faible poids corporel : l'incidence des effets indésirables était plus élevée chez les patients à faible poids corporel (≤ 60 kg). Une attention particulière est requise en cas de titration de dose chez les patients à faible poids corporel (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Insuffisance cardiaque congestive : une attention particulière est requise en cas de titration de dose chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère (NYHA III–IV) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ranexa n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés de Ranexa sont à avaler tels quels, sans être croqués, ni écrasés, ni hachés. À prendre au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, clarithromycine, téliithromycine, néfazodone) (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Administration concomitante d'antiarythmiques de Classe Ia (ex. quinidine) ou de Classe III (ex. dofétilide, sotalol) autres que l'amiodarone.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence s'impose en cas de prescription de ranolazine ou d'augmentation de sa posologie chez les patients chez qui une augmentation de l'exposition est prévisible :

- Administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.5).
- Administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (voir rubriques 4.2 et 4.5).
- Insuffisance hépatique légère (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30-80 ml/min) (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).
- Sujet âgé (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).
- Patients à faible poids corporel (≤ 60 kg) (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère (NYHA III-IV) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients présentant plusieurs de ces paramètres, une augmentation supplémentaire de l'exposition est prévisible. Des effets indésirables dose-dépendants sont probables. En cas d'utilisation de Ranexa chez des patients présentant plusieurs de ces paramètres, il est impératif d'effectuer une surveillance très fréquente des effets indésirables et la posologie doit être réduite, voire envisager une interruption du traitement si nécessaire.

Le risque d'augmentation de l'exposition entraînant l'apparition d'effets indésirables chez ces différents sous-groupes de patients sera plus fort chez les sujets déficients en activité CYP2D6 (métaboliseurs lents, ML) que chez les sujets montrant une capacité métabolique du CYP2D6 (métaboliseurs rapides) (voir rubrique 5.2). Les précautions citées plus haut ont été établies par rapport au risque chez un patient ML CYP2D6 et sont nécessaires lorsque le statut métabolique pour le CYP2D6 est inconnu. Ces précautions sont moins impératives chez le métaboliseur rapide CYP2D6. Si le statut métabolique du patient pour le CYP2D6 a été déterminé (ex. par génotypage) ou si l'on sait qu'il est rapide, Ranexa pourra être utilisé avec prudence chez les patients montrant plusieurs des facteurs de risque cités plus haut.

Allongement de l'intervalle QT : la ranolazine bloque la composante I_{Kr} et prolonge l'intervalle QTc de façon dose-dépendante. Une analyse de population portant à la fois sur des données issues de patients et de volontaires sains a montré que la pente de la relation concentration plasmatique-QTc était d'environ 2,4 ms par 1000 ng/ml, ce qui correspond environ à une augmentation de 2 à 7 ms avec les concentrations plasmatiques de ranolazine pour des posologies de 500 à 1000 mg deux fois par jour. La prudence s'impose donc dans le cas de patients ayant des antécédents familiaux ou congénitaux de syndrome du QT long, de patients dont l'allongement de l'intervalle QT est avéré et dans le cas de patients traités par des médicaments ayant une influence sur l'intervalle QTc (voir également la rubrique 4.5).

Interactions médicamenteuses : une perte d'efficacité est prévisible en cas d'association aux inducteurs du CYP3A4. Ranexa ne doit pas être utilisé chez les patients traités par des inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, millepertuis) (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale : la fonction rénale diminuant avec l'âge, il est important de vérifier la fonction rénale à intervalles réguliers au cours d'un traitement par la ranolazine (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8, et 5.2).

Sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé à libération prolongée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur la ranolazine

Inhibiteurs du CYP3A4 ou de la P-gp : la ranolazine est un substrat du cytochrome CYP3A4. Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques de la ranolazine. La possibilité d'événements indésirables dose-dépendants (ex. nausées, vertiges) peut également s'accroître avec l'augmentation des concentrations plasmatiques. L'association kétoconazole 200 mg deux fois par jour - ranolazine a augmenté l'ASC de la ranolazine selon un facteur de 3,0 à 3,9. L'association de la ranolazine à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, clarithromycine, téliithromycine, néfazodone) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Notons que le jus de pamplemousse est également un inhibiteur puissant du CYP3A4.

Le diltiazem (180 à 360 mg une fois par jour), inhibiteur modéré du CYP3A4, entraîne une augmentation dose-dépendante des concentrations moyennes à l'état d'équilibre de la ranolazine selon un facteur de 1,5 à 2,4. La prudence est recommandée en cas de titration de Ranexa chez les patients traités par diltiazem ou d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex. érythromycine, fluconazole). Une réduction de la dose peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

La ranolazine est un substrat de la P-gp. Les inhibiteurs de la P-gp (ex. cyclosporine, vérapamil) augmentent les taux plasmatiques de la ranolazine. Le vérapamil (120 mg trois fois par jour) augmente les concentrations à l'équilibre de la ranolazine selon un facteur de 2,2. La prudence est recommandée en cas de titration de dose de Ranexa chez les patients traités par des inhibiteurs de la P-gp. Une réduction de la dose peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inducteurs du CYP3A4 : la rifampicine (600 mg une fois par jour) diminue les concentrations à l'équilibre de la ranolazine d'environ 95 %. Éviter toute initiation de traitement par Ranexa en cas d'administration d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, millepertuis) (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP2D6 : La ranolazine est partiellement métabolisée par le CYP2D6 ; les inhibiteurs de cette enzyme sont par conséquent susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques en ranolazine. La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, à une dose de 20 mg une fois par jour, a augmenté les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la ranolazine à la posologie de 1000 mg deux fois par jour selon un facteur de 1,2 en moyenne. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire. À une dose de 500 mg deux fois par jour, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut entraîner une augmentation de l'aire sous la courbe de la ranolazine d'environ 62 %.

Effets de la ranolazine sur d'autres médicaments

La ranolazine est un inhibiteur modéré à puissant de la P-gp et un inhibiteur léger du CYP3A4. Elle peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp ou du CYP3A4. Il est possible de voir augmenter la distribution tissulaire des médicaments transportés par la P-gp.

Un ajustement posologique des substrats sensibles du CYP3A4 (tels que simvastatine, lovastatine) et des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (tels que ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) peut s'avérer nécessaire étant donné que Ranexa peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Les données disponibles suggèrent que la ranolazine est un inhibiteur léger du CYP2D6. Ranexa 750 mg deux fois par jour augmente les concentrations plasmatiques de métoprolol d'un facteur 1,8. Par conséquent il est possible que l'exposition au métoprolol ou à d'autres substrats du CYP2D6 (ex. propafénone, flécaïnone ou, dans une moindre mesure, les antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques) augmente en cas d'association à Ranexa. Une diminution des doses de ces médicaments peut donc s'avérer nécessaire.

Le potentiel d'inhibition du CYP2B6 n'a pas été évalué. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante à des substrats du CYP2B6 (ex. bupropion, efavirenz, cyclophosphamide).

Digoxine : on a rapporté une augmentation des concentrations plasmatiques en digoxine selon un facteur de 1,5 en moyenne en cas d'association Ranexa-digoxine. Par conséquent, une surveillance des taux de digoxine suite à l'initiation et à l'arrêt du traitement par Ranexa s'impose.

Simvastatine : le métabolisme et la clairance de la simvastatine dépendent fortement du CYP3A4. Ranexa 1000 mg deux fois par jour a augmenté les concentrations de simvastatine lactone, de simvastatine acide selon un facteur de 2. D'après l'expérience après commercialisation, des rhabdomyolyses ont été associées à des doses élevées de simvastatine et des cas de rhabdomyolyses ont été observés chez des patients traités par Ranexa et simvastatine. Chez les patients traités par Ranexa, limiter la dose de simvastatine à 20 mg une fois par jour.

Atorvastatine : Ranexa 1000 mg deux fois par jour a augmenté les C_{max} et ASC de l'atorvastatine 80 mg une fois par jour, respectivement d'un facteur 1,4 et 1,3 et modifié les C_{max} et ASC des métabolites de l'atorvastatine de moins de 35%. Une limitation de dose d'atorvastatine et une surveillance clinique appropriée peuvent être envisagées lors du traitement par Ranexa.

Une limitation de dose des autres statines, métabolisées par le CYP3A4 (par exemple la lovastatine) peut être envisagée lors du traitement par Ranexa.

Tacrolimus, ciclosporine, sirolimus, évérolimus : des élévations des concentrations plasmatiques de tacrolimus, un substrat de CYP3A4, ont été observées chez des patients après administration de ranolazine. Il est recommandé de surveiller les taux sanguins de tacrolimus en cas d'administration concomitante de Ranexa et de tacrolimus et d'adapter la posologie de tacrolimus en conséquence. Cela est également recommandé pour les autres substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (tels que ciclosporine, sirolimus, évérolimus).

Les médicaments substrats du transporteur de cations organiques -2 (OCT2) : le taux plasmatique de la metformine (1000 mg deux fois par jour) a augmenté d'un facteur 1,4 et 1,8 chez les sujets présentant un diabète sucré de type 2 lors d'une administration concomitante avec Ranexa 500 mg et 1000 mg deux fois par jour respectivement. L'exposition à d'autres substrats d'OCT2, incluant mais ne limitant pas au pindolol et la varénicline, peut avoir des conséquences similaires.

Il existe un risque théorique d'interaction pharmacodynamique et d'augmentation du risque potentiel d'arythmie ventriculaire en cas d'association de la ranolazine avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Des exemples de tels médicaments incluent certains antihistaminiques (ex. terféndine, astémizole, mizolastine), certains antiarythmiques (ex. quinidine, disopyramide, procaïnamide), l'érythromycine, ainsi que les antidépresseurs tricycliques (ex. imipramine, doxépine, amitriptyline).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse : Peu de données concernant l'utilisation de la ranolazine chez la femme enceinte sont disponibles. Les études chez l'animal ont montré une embryotoxicité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Ranexa ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement : L'excrétion de la ranolazine dans le lait maternel n'est pas connue. Des données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez le rat ont montré le passage de ranolazine dans le lait (pour plus de détails, voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Ranexa ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fécondité : Les études de reproduction réalisées chez l'animal n'ont pas révélé d'effets néfastes sur la fécondité (voir rubrique 5.3). L'effet de la ranolazine sur la fécondité humaine n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de Ranexa sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Ranexa est susceptible de causer des sensations vertigineuses, une vision floue, une diplopie, un état confusionnel, une coordination anormale et des hallucinations (voir rubrique 4.8), ce qui peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables chez les patients recevant Ranexa sont généralement d'intensité légère à modérée et apparaissent en règle générale au cours des 2 premières semaines de traitement. Les effets indésirables de Ranexa ont été rapportés au cours du programme de développement clinique de Phase 3, lesquels ont inclus un total de 1 030 patients atteints d'angor chronique et traités par Ranexa.

Les événements indésirables jugés au moins potentiellement liés au traitement sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquente ($\geq 1/10$), fréquente ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie, diminution de l'appétit, déshydratation.

Rare : hyponatrémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : anxiété, insomnie, état confusionnel, hallucinations.

Rare : désorientation.

Affections du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses, céphalées.

Peu fréquent : léthargie, syncopes, hypoesthésie, somnolence, tremblements, vertiges orthostatiques, paresthésie

Rare : amnésie, état de conscience altéré, perte de conscience, coordination anormale, trouble de la démarche, parosmie,

Fréquence indéterminée : myoclonie.

Affections oculaires

Peu fréquent : vision trouble, troubles de la vue, diplopie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges, acouphènes.

Rare : altération de l'audition.

Affections vasculaires

Peu fréquent : bouffées de chaleur, hypotension.

Rare : refroidissement des extrémités, hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée, toux, épistaxis.

Rare : sensation de boule pharyngée.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation, vomissements, nausées.

Peu fréquent : douleurs abdominales, sécheresse buccale, dyspepsie, météorisme, maux d'estomac.

Rare : pancréatite, duodénite érosive, hypoesthésie buccale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : prurit, hyperhidrose.

Rare : angio-œdème, dermatite allergique, urticaire, sueurs froides, érythème.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : douleurs dans les extrémités, crampes musculaires, œdème articulaire, faiblesse musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : dysurie, hématurie, chromaturie.

Rare : insuffisance rénale aiguë, rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : troubles de l'érection.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie.

Peu fréquent : fatigue, œdème périphérique.

Investigations

Peu fréquent : augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine, allongement de l'intervalle QT corrigé, augmentation de la

numération plaquettaire ou du nombre de globules blancs, perte pondérale.
Rare : élévation des enzymes hépatiques.

L'étude MERLIN-TIMI 36 a généralement montré un profil des effets indésirables similaire. Dans cette étude à long terme, des cas d'insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés avec une incidence inférieure à 1% chez les patients traités par placebo et ceux traités par ranolazine. Les évaluations menées sur des patients présentant un risque potentiellement élevé d'apparition d'effets indésirables en cas de traitement par des antiangoreux (ex. patients diabétiques, insuffisants cardiaques de classe I et II ou atteints de BPCO) ont confirmé que ces pathologies n'étaient pas associées à une augmentation cliniquement significative de la fréquence des effets indésirables.

Une augmentation de l'incidence des événements indésirables a été observée parmi les patients traités par ranolazine dans l'étude RIVER-PCI (voir rubrique 5.1) où les patients avec revascularisation incomplète après intervention coronarienne percutanée ont été traités avec la ranolazine jusqu'à 1000 mg deux fois par jour ou le placebo pendant environ 70 semaines. Dans cette étude, la proportion des cas d'insuffisance cardiaque congestive a été plus élevée dans le groupe ranolazine (2.2 % vs 1.0 % avec le placebo). De même, les accidents ischémiques transitoires sont survenus plus fréquemment chez les patients traités avec 1000 mg de ranolazine deux fois par jour par rapport au placebo (1.0 % vs 0.2 %, respectivement) ; cependant, l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été similaire entre les groupes de traitement (ranolazine 1.7 % vs placebo 1.5 %).

Sujet âgé, insuffisance rénale et faible poids corporel : en général, les effets indésirables ont été observés plus fréquemment chez les patients âgés et chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, le type d'événements parmi ces sous-groupes était similaire à ceux observés dans la population générale. Parmi celles les plus fréquemment rapportées, les réactions suivantes ont été observées plus fréquemment avec Ranexa (fréquences corrigées par les valeurs sous placebo) chez le sujet âgé (≥ 75 ans) que chez les patients plus jeunes (< 75 ans) : constipation (8 % vs 5 %), nausées (6 % vs 3 %), hypotension (5 % vs 1 %) et vomissements (4 % vs 1 %).

Chez les insuffisants rénaux légers ou modérés (clairance de la créatinine ≥ 30 -80 ml/min) par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), les événements les plus fréquemment rapportés et leurs fréquences corrigées par les valeurs sous placebo étaient les suivantes : constipation (8 % vs 4 %), vertiges (7 % vs 5 %) et nausées (4 % vs 2 %).

En général, le type et la fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients à faible poids corporel (≤ 60 kg) étaient similaires à ceux observés chez les patients à poids corporel plus élevé (> 60 kg) ; cependant, les fréquences corrigées par les valeurs de placebo des effets indésirables fréquents suivants étaient supérieures chez les patients à faible poids corporel que chez les patients à poids corporel plus élevé : nausées (14 % vs 2 %), vomissements (6 % vs 1 %) et hypotension (4 % vs 2 %).

Données biologiques : de faibles augmentations cliniquement non-significatives et réversibles de la créatinine sérique ont été observées chez les sujets sains et les patients traités par Ranexa. Aucune toxicité rénale n'était liée à ces résultats. Une étude sur la fonction rénale portant sur des volontaires sains a montré une réduction de la clairance de la créatinine sans changement de la filtration glomérulaire en faveur d'une inhibition de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou – Site internet: www.afmps.be -e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue de Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy Cedex, tél.: (+33) 3 83 65 60 85/87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, tél. : (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu.
Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Surdosage

Une étude de tolérance des doses élevées per os chez des patients atteints d'angor a montré que l'incidence des vertiges, nausées et vomissements augmentait selon un schéma dose-dépendant. Outre ces effets indésirables, la diplopie, la léthargie et la syncope ont été observées au cours d'une étude de surdosage par voie intraveineuse menée chez des volontaires sains. En cas de surdosage, une surveillance étroite du patient, ainsi qu'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques adaptées sont recommandés.

La liaison de la ranolazine aux protéines plasmatiques est d'environ 62 %. Par conséquent, une clairance complète par hémodialyse est improbable.

D'après l'expérience après commercialisation, des cas de surdosages intentionnels de Ranexa utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments avec une évolution fatale ont été rapportés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments pour le cœur, code ATC : C01EB18

Mécanisme d'action : le mécanisme d'action de la ranolazine est pour sa grande part inconnu. Il est possible que la ranolazine ait des effets

antiangoreux par inhibition du courant sodique tardif dans les cellules cardiaques, ce qui a pour conséquence une réduction de l'accumulation du sodium intracellulaire et donc une diminution de la surcharge calcique intracellulaire. On pense que la ranolazine, par son action sur la diminution du courant sodique tardif, réduit ces déséquilibres ioniques intracellulaires au cours de l'ischémie. On pense que cette réduction de la surcharge calcique cellulaire améliore la relaxation myocardique et donc diminue la rigidité diastolique du ventricule gauche. Des preuves cliniques de l'inhibition du courant sodique tardif par la ranolazine ont été obtenues au cours d'une étude en ouvert sur 5 patients atteints d'un syndrome du QT long (LQT3 avec mutation génique Δ KPQ SCN5A) ayant montré une réduction significative de l'intervalle QTc et une amélioration de la relaxation diastolique.

Ces effets ne dépendent des changements ni du rythme cardiaque, ni de la pression sanguine, ni de la vasodilatation.

Effets pharmacodynamiques

Effets hémodynamiques : des études contrôlées portant sur des patients traités soit par ranolazine seule, soit par ranolazine associée à d'autres antiangoreux ont montré une baisse minime du rythme cardiaque moyen (< 2 battements par minute) et de la pression sanguine systolique moyenne (< 3 mm Hg).

Effets électrocardiographiques : on a observé des augmentations liées à la dose et aux concentrations plasmatiques de l'intervalle QTc (environ 6 ms à 1000 mg deux fois par jour), des réductions de l'amplitude de l'onde T et, dans certain cas, des crochétages de l'onde T chez des patients traités par Ranexa. On pense que ces effets de la ranolazine sur l'électrocardiogramme de surface sont dus à l'inhibition du courant potassique à rectification rapide, allongeant le potentiel d'action ventriculaire et à l'inhibition du courant sodique tardif, réduisant le potentiel d'action ventriculaire. Une analyse en population portant sur des données issues de 1 308 patients et volontaires sains a montré une augmentation moyenne du QTc par rapport aux valeurs initiales de 2,4 ms par 1000 ng/ml de concentration plasmatique de ranolazine. Cette valeur concorde avec les données issues d'études cliniques pivots qui ont montré qu'après des doses comprises entre 500 et 750 mg deux fois par jour, le QTcF (formule de Fridericia) différait en moyenne des valeurs initiales de 1,9 et 4,9 ms, respectivement. La pente est plus forte chez les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative.

Au cours d'une vaste étude de mortalité (MERLIN-TIMI 36) portant sur 6 560 patients atteints d'un SCA avec angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage ST (UA/NSTEMI), aucune différence n'a été observée entre Ranexa et le placebo ni dans le risque de mortalité toutes causes confondues (risque relatif ranolazine:placebo 0,99), ni dans la mort subite cardiaque (risque relatif ranolazine:placebo 0,87), ni dans la fréquence des arythmies symptomatiques documentées (3,0 % contre 3,1 %).

Aucun effet proarythmique n'a été observé au cours de l'étude MERLIN-TIMI 36 chez les 3 162 patients traités par Ranexa (résultats fondés sur un enregistrement holter de 7 jours). On a observé une fréquence significativement plus faible des arythmies chez les patients traités par Ranexa (80%) par rapport à ceux sous placebo (87%), y compris de la tachycardie ventriculaire \geq 8 battements (5 % contre 8 %).

Efficacité et sécurité clinique : les études cliniques ont montré l'efficacité et la sécurité de Ranexa dans le traitement des patients atteints d'angor chronique lorsque le produit était utilisé en monothérapie ou lorsque le bénéfice des autres antiangoreux était sous-optimal.

Au cours de l'étude pivot CARISA, Ranexa a été associé à un traitement soit par aténolol 50 mg une fois par jour, soit par amlodipine 5 mg une fois par jour, soit par diltiazem 180 mg une fois par jour. Huit cent vingt-trois patients (23 % de femmes) ont été randomisés et ont reçu soit 12 semaines de traitement par Ranexa 750 mg deux fois par jour ou 1000 mg deux fois par jour, soit le placebo. Ranexa a montré une plus grande efficacité que le placebo dans l'allongement du temps d'effort au creux plasmatique jusqu'à 12 semaines aux deux doses étudiées lorsqu'il était utilisé en tant que traitement d'appoint. Cependant, on n'a observé aucune différence de durée de l'effort entre les deux doses (24 secondes par rapport au placebo ; $p \leq 0,03$).

Ranexa a permis une diminution significative du nombre de crises d'angor par semaine et de la consommation de nitroglycérine d'action brève par rapport au placebo. On n'a observé aucun phénomène de tolérance à la ranolazine au cours du traitement, ni aucun effet rebond des crises d'angor après un arrêt brutal du traitement. L'amélioration de la durée d'effort chez les femmes était d'environ 33 % celle des hommes à une dose de 1000 mg deux fois par jour. Les hommes et les femmes ont néanmoins montré des réductions similaires dans la fréquence des crises d'angor et dans la consommation de nitroglycérine. Étant donné que les effets indésirables de Ranexa sont dose-dépendants et qu'une efficacité similaire est observée à 750 mg et 1000 mg deux fois par jour, une dose maximale de 750 mg deux fois par jour est recommandée.

Au cours d'une seconde étude intitulée ERICA, Ranexa a été associé à un traitement par amlodipine 10 mg une fois par jour (la dose maximale autorisée). Cinq cent soixante-cinq patients ont été randomisés et ont reçu une dose d'attaque de Ranexa 500 mg deux fois par jour ou de placebo pendant 1 semaine, suivie par 6 semaines de traitement par Ranexa 1000 mg deux fois par jour ou par placebo avec traitement concomitant par amlodipine 10 mg une fois par jour. De plus, des nitrates d'action prolongée ont été administrés à 45 % de la population étudiée. Ranexa a permis une diminution significative du nombre de crises d'angor par semaine ($p = 0,028$) et de la consommation de nitroglycérine d'action brève ($p = 0,014$) par rapport au placebo. Le nombre moyen de crises d'angor et de la consommation de comprimés de nitroglycérine a diminué de un par semaine.

Au cours de l'étude pivot de détermination de dose intitulée MARISA, la ranolazine a été utilisée en monothérapie. Cent quatre-vingt-onze patients ont été randomisés et ont reçu soit un traitement par Ranexa 500 mg deux fois par jour, 1000 mg deux fois par jour ou 1500 mg deux fois par jour, soit la forme placebo correspondante pendant 1 semaine selon un schéma croisé. Ranexa a montré des résultats significativement supérieurs à ceux du placebo dans l'allongement du temps d'effort, du délai d'apparition de l'angor et du délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm à toutes les doses étudiées avec une relation dose-réponse observée. Une amélioration de la durée de l'effort était 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 1500 mg deux fois par jour), prouvant l'existence d'une réponse dose-dépendante. Au cours de cette étude, la durée d'effort était plus longue dans le groupe sous 1500 mg ; néanmoins, on a observé une augmentation disproportionnée des effets indésirables d'où l'interruption d'études supplémentaires sur la dose de 1500 mg.

Au cours d'une vaste étude de mortalité (MERLIN-TIMI 36) portant sur 6 560 patients atteints d'un SCA avec angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage ST (UA/NSTEMI), aucune différence n'a été observée entre Ranexa et le placebo ni dans le risque de mortalité toutes causes confondues (risque relatif ranolazine:placebo 0,99), ni dans la mort subite cardiaque (risque relatif ranolazine:placebo 0,87), ni dans la fréquence des arythmies symptomatiques documentées (3,0 % contre 3,1 %), lorsque Ranexa était associé à un traitement médical standard (comportant bêta-bloquants, inhibiteurs du canal calcique, nitrates, anti-plaquettaires, hypolipémiants et inhibiteurs de l'ECA). Environ la moitié des patients de l'étude MERLIN-TIMI 36 présentaient des antécédents d'angor. Les résultats ont montré que la durée d'effort était plus longue de 31 secondes chez les patients sous ranolazine comparé aux patients sous placebo ($p = 0,002$). Le questionnaire SAQ (*Seattle Angina Questionnaire*) a montré des effets significatifs sur plusieurs dimensions, y compris la fréquence des angors ($p < 0,001$), par rapport aux patients traités par placebo.

Seule une petite proportion de patients non-Caucasiens a été incluse dans les études cliniques contrôlées ; par conséquent, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur l'effet et la sécurité du produit chez les personnes non-Caucasiennes.

Dans une étude de phase 3 « event-driven », en double aveugle, contrôlée versus placebo (RIVER-PCI) portant sur 2604 patients âgés de plus de 18 ans ayant des antécédents d'angor chronique avec revascularisation incomplète après une intervention coronaire percutanée (ICP) dont la dose a été augmentée à 1000 mg deux fois par jour (dosage non approuvé dans le RCP en vigueur).

Aucune différence significative portant sur le critère principal composite d'évaluation (délai avant la première survenue de revascularisation due à l'ischémie ou d'hospitalisation due à l'ischémie sans revascularisation) n'a été observée entre les groupes ranolazine (26.2%) et placebo (28.3%) (risque relatif 0.95, intervalle de confiance 95% : 0.82-1.10, p=0.48). Le risque de mortalité toutes causes, de décès d'origine cardiovasculaire ou d'événements cardiovasculaires majeurs (ECVM) et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été similaire entre les groupes de traitement dans la population totale ; cependant, les ECVM ont été plus fréquemment rapportés chez les patients de plus de 75 ans traités par ranolazine par rapport au placebo (17.0% vs 11.3%, respectivement). De plus, il y a eu une augmentation numérique de la mortalité toutes causes confondues chez les patients de plus de 75 ans (9.2 % vs 5.1 %, p = 0.074).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de Ranexa le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est typiquement observé entre 2 et 6 heures. L'état d'équilibre est généralement atteint dans les 3 jours avec une prise deux fois par jour.

Absorption : la biodisponibilité absolue moyenne de la ranolazine après administration orale de comprimés de ranolazine à libération immédiate était comprise entre 35 et 50 % avec une forte variabilité inter-individuelle. L'exposition à Ranexa augmente plus que proportionnellement à la dose. On observe une augmentation de facteur 2,5 à 3 de l'ASC à l'état d'équilibre avec une augmentation de la dose de 500 mg à 1000 mg deux fois par jour. Au cours d'une étude pharmacocinétique portant sur des volontaires sains, la C_{max} à l'équilibre était, en moyenne, d'environ 1770 (écart-type 1040) ng/ml et l'ASC₀₋₁₂ à l'équilibre était, en moyenne de 13 700 (écart-type 8290) ng x h/ml suite à une dose de 500 mg deux fois par jour. La prise d'aliments n'a eu d'influence ni sur la vitesse, ni sur l'ampleur de l'absorption de la ranolazine.

Distribution : la liaison de la ranolazine aux protéines plasmatiques est d'environ 62 %, principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide et faiblement à l'albumine. Le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) moyen est d'environ 180 L.

Élimination : l'élimination de la ranolazine se fait principalement par métabolisme. Moins de 5 % de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines et dans les selles. Suite à une administration per os d'une dose unique de 500 mg de [¹⁴C]-ranolazine à des sujets sains, 73 % de la radioactivité a été récupérée dans les urines et 25 % dans les selles.

La clairance de la ranolazine est dose-dépendante diminuant quand la dose augmente. La demi-vie d'élimination est d'environ 2–3 heures après administration intraveineuse. En raison d'une cinétique d'élimination non linéaire, la demi-vie terminale à l'équilibre après administration per os de ranolazine est d'environ 7 heures.

Biotransformation : la ranolazine subit un métabolisme rapide et important. Chez le jeune adulte, 13 % de la radioactivité de la ranolazine est retrouvée dans le plasma suite à une dose per os unique de 500 mg de [¹⁴C]-ranolazine. Un grand nombre de métabolites ont été identifiés dans le plasma humain (47 métabolites), dans l'urine (> 100 métabolites) et dans les selles (25 métabolites). Quatorze voies principales ont été identifiées, parmi lesquelles la O-déméthylation et la N-désalkylation principalement. Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains indiquent que la ranolazine est principalement métabolisée par le CYP3A4, mais également par le CYP2D6. À 500 mg deux fois par jour, les sujets déficients en activité CYP2D6 (métaboliseurs lents, ML) montraient une ASC plus élevée que chez les sujets ayant une capacité métabolique du CYP2D6 (métaboliseurs rapides). La différence correspondant à la dose de 1000 mg deux fois par jour était de 25 %.

Populations spécifiques

L'influence de divers paramètres sur la pharmacocinétique de la ranolazine a été évaluée au cours d'une évaluation pharmacocinétique en population portant sur 928 patients angineux et sujets sains.

Effets dus au sexe : le sexe des sujets n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques.

Sujet âgé : l'âge seul n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques. Néanmoins, il est possible de voir une augmentation de l'exposition à la ranolazine chez le sujet âgé, en raison d'une diminution de la fonction rénale liée à l'âge.

Poids corporel : par rapport aux sujets pesant 70 kg, on a estimé que l'exposition était d'environ 1,4 fois plus forte chez les sujets pesant 40 kg.

Insuffisance cardiaque congestive : on a estimé que l'insuffisance cardiaque congestive (NYHA III et IV) entraînait des concentrations plasmatiques environ 1,3 fois plus élevées.

Insuffisance rénale : au cours d'une étude évaluant l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de la ranolazine, l'ASC de la ranolazine était en moyenne de 1,7 à 2 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère que chez les sujets dont la fonction rénale était normale. On a observé une grande variabilité inter-individuelle de l'ASC chez les sujets insuffisants rénaux. Plus la fonction rénale diminuait, plus l'ASC des métabolites augmentait. L'ASC d'un métabolite pharmacologiquement actif de la ranolazine était 5 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Au cours d'une analyse pharmacocinétique de population, on a estimé que l'exposition à la ranolazine augmentait selon un facteur de 1,2 chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 40 ml/min). On a estimé que l'exposition à la ranolazine augmentait selon un facteur de 1,3 à 1,8 chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 10-30 ml/min).

L'influence de la dialyse sur la pharmacocinétique de la ranolazine n'a pas été évaluée.

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique de la ranolazine a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'aire sous la courbe de la ranolazine restait inchangée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère mais augmentait selon un facteur de 1,8 chez les patients atteints d'insuffisance modérée. L'allongement de l'intervalle QT était plus prononcé chez ces patients.

Population pédiatrique : les paramètres pharmacocinétiques de la ranolazine n'ont pas été étudiés dans la population pédiatrique (< 18 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants ont été observés chez l'animal à des expositions semblables à celles de l'homme mais non rapportés au cours des essais cliniques : la ranolazine a été associée à des convulsions et à une augmentation de la mortalité chez le rat et chez le chien à des concentrations plasmatiques environ 3 fois plus fortes que celles obtenues avec la dose clinique maximale proposée.

Les études de toxicité chronique menées chez le rat ont indiqué que le traitement était associé à des changements de la fonction surrénalienne à des expositions légèrement plus élevées que celles observées en clinique. Cet effet est associé à une augmentation des concentrations plasmatiques en cholestérol. Aucun changement similaire n'a été identifié chez l'être humain. Aucun effet sur l'axe corticosurrénal n'a été noté chez l'être humain.

Les études de carcinogénicité à long terme des doses de ranolazine jusqu'à 50 mg/kg/jour (150 mg/m²/jour) chez la souris et 150 mg/kg/jour (900 mg/m²/jour) chez le rat n'ont montré aucune augmentation significative de l'apparition des tumeurs, tout type confondu. Ces doses correspondent respectivement à 0,1 et 0,8 fois la dose humaine maximale recommandée de 2 grammes sur une base en mg/m² et correspondent aux doses maximales tolérées chez ces espèces.

Chez les rats mâles et femelles, l'administration orale de ranolazine ayant induit des expositions (ASC) 3,6 fois ou 6,6 fois plus élevées qu'attendues dans l'espèce humaine, respectivement, n'a eu aucun effet sur la fertilité.

Des études de toxicité embryofœtale ont été menées chez le rat et le lapin : aucun effet n'a été observé chez le fœtus de lapin lorsque la mère était exposée à des concentrations (ASC) de ranolazine plasmatique comparables à celles attendues dans l'espèce humaine. Chez le rat, aucun effet sur les fœtus n'a été observé chez les mères exposées à des niveaux 2 fois plus élevés (ASC) que chez l'homme, alors qu'une diminution du poids du fœtus et une croissance réduite des os ont été observées lorsque l'exposition des mères était 7,5 fois supérieure à celle obtenue dans l'espèce humaine. La mortalité postnatale des ratons n'a pas été notée lorsque l'exposition des mères allaitantes a été 1,3 fois supérieure à celle attendue dans l'espèce humaine, alors qu'une mortalité postnatale 3 fois plus élevée a été enregistrée, simultanément à la mise en évidence d'excrétion de ranolazine dans le lait chez les rattes. Aucun effet indésirable chez les rats nouveau-nés n'a été observé à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés dans l'espèce humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Excipients de tous les comprimés de ranolazine à libération prolongée :

Cire de carnauba
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1)
Cellulose microcristalline
Hydroxyde de sodium
Dioxyde de titane

Autres excipients pour les comprimés de 375 mg :

Macrogol
Polysorbate 80
Bleu n° 2/laque aluminique d'indigotine (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Plaquettes thermoformées : 5 ans
Flacon : 4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées [PVC/PVDC/Aluminium] de 15 ou 20 comprimés. Chaque boîte contient 2, 3 ou 5 plaquettes (30, 60 ou 100 comprimés) ou un flacon [HDPE] de 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/462/001 60 comprimés sous plaquette thermoformée
EU/1/08/462/002 60 comprimés en flacon
EU/1/08/462/007 30 comprimés sous plaquette thermoformée
EU/1/08/462/008 100 comprimés sous plaquette thermoformée

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09 juillet 2008
Date du dernier renouvellement : 06 Mars 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament
<http://www.ema.europa.eu>.