

Quelle place pour la ranolazine (Ranexa®) dans l'angor stable ?

La ranolazine est un antiangoreux de mécanisme d'action nouveau (inhibition du courant sodique tardif).

L'ESSENTIEL

La ranolazine est un antiangoreux de deuxième intention

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

- C'est un traitement de **deuxième intention**. Son objectif est d'améliorer les symptômes des crises angineuses. **Il n'a pas d'effet sur la mortalité.**

Le service médical rendu* (SMR) par Ranexa® dans son indication est important.

Ranexa® n'apporte **pas d'amélioration du service médical rendu**** (ASMR V) dans la prise en charge des patients.

- ⚠ Il existe **des interactions médicamenteuses** avec le diltiazem et le vérapamil.

Un arsenal thérapeutique déjà disponible

- Le traitement de l'angor stable comprend d'abord des mesures de prévention (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) comme chez tout coronarien.

Le traitement symptomatique vise à diminuer les douleurs et à prévenir les récives de crises angineuses.

- **En première intention**, ce traitement symptomatique fait en général appel **aux bêtabloquants** qui réduisent les besoins du myocarde en oxygène.
- **En cas d'efficacité insuffisante, on peut associer aux bêtabloquants les antagonistes calciques** bradycardisants (vérapamil, diltiazem) ou non bradycardisants (amlodipine...), de même que **les dérivés nitrés retard** et **le nicorandil**.

- **En cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants** (10 à 20 % des angoreux), anticalciques, nitrés retard et nicorandil peuvent être utilisés seuls.

Dans ces cas, chez les patients en rythme sinusal normal, **l'ivabradine** (voir fiche *Bon usage*) peut aussi être utilisée, notamment en cas de contre-indication aux inhibiteurs calciques bradycardisants.

- Si le traitement médical est insuffisamment efficace, **une revascularisation** par coronaroplastie ou par pontage aorto-coronarien doit être envisagée.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Une efficacité démontrée seulement sur la durée d'exercice

■ **Efficacité** – Trois études comparatives en double aveugle *versus* placebo ont étudié les effets de la ranolazine.

- Une étude en monothérapie (MARISA) chez 191 patients angoreux a montré que la ranolazine (500 mg x 2/j) entraînait au bout de 4 semaines une augmentation de la durée totale de l'exercice significativement plus grande que le placebo (différence : 24 secondes, $p = 0,003$).
- Une étude en association (CARISA) chez 791 patients angoreux a montré que la ranolazine (750 mg x 2/j) entraînait au bout de 12 semaines une augmentation de la durée totale de l'exercice significativement plus importante que le placebo (différence : 24 secondes, $p = 0,03$), sur une durée d'exercice initiale de 7 minutes en moyenne.
- Une étude de morbi-mortalité (MERLIN) a évalué la ranolazine (1 000 mg x 2/j, posologie supérieure à celle de l'AMM) contre placebo (en association au traitement habituel dans les deux groupes) chez 6 541 patients avec syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST. Elle n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes à 12 mois.

■ **Posologie** – Voie orale (comprimés dosés à 375, 500 ou 750 mg).

- La posologie initiale recommandée est de 375 mg x 2 par jour. Après 2 à 4 semaines, la posologie peut être augmentée à 500 mg x 2 par jour. Selon la réponse thérapeutique, on pourra aller jusqu'à la posologie maximale recommandée de 750 mg x 2 par jour.
- En cas d'effets indésirables (vertiges, nausées, vomissements...), la posologie doit être diminuée. Le traitement doit être interrompu si les effets indésirables persistent.

■ **Contre-indications, précautions d'emploi et interactions** – Voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur le site de l'Afssaps (afssaps.sante.fr).

- Ranexa® est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère.
- Prudence en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, d'insuffisance hépatique légère ou d'insuffisance cardiaque, ainsi que chez le sujet âgé et/ou de faible poids.
- Ranexa® est contre-indiqué en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP-3A4.
- Prudence en cas de traitement par un inhibiteur modéré du CYP-3A4 (diltiazem...) ou par un inhibiteur de la P-glycoprotéine (vérapamil...).

■ **Effets indésirables** – Troubles gastro-intestinaux (constipation, dyspepsie, nausées), vertiges, asthénie, maux de tête, angor.

⚠ **Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.** Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>.

■ **Prix et comparaisons** (taux de remboursement = 65 %)

Médicament	Coût de traitement journalier (CTJ)
Ranexa® (ranolazine)	Cette spécialité n'est pas inscrite au remboursement au 1/03/2010
Amlodipine générique	0,26 € (5 ou 10 mg par jour)
Aténolol générique	0,11 ou 0,19 € (50 ou 100 mg par jour)
Procoralan® (ivabradine)	2,29 € (10 ou 15 mg par jour)

La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

HAS

Validé par la commission de la transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Mars 2010