

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ranexa 375 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 375 mg de ranolazina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

Comprimido oval azul claro, com 375 gravado num lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ranexa é indicado em adultos como terapêutica auxiliar no tratamento sintomático de doentes com angina estável inadequadamente controlada ou intolerantes às terapêuticas antianginosas de primeira linha (como betabloqueantes e/ou antagonistas do cálcio).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Ranexa existe em comprimidos de libertação prolongada de 375 mg, 500 mg e 750 mg.

Adultos: A posologia inicial recomendada de Ranexa é de 375 mg duas vezes ao dia. Após 2–4 semanas, a posologia deve ser aumentada para 500 mg duas vezes ao dia e, consoante a resposta do doente, novamente aumentada até uma posologia máxima recomendada de 750 mg duas vezes ao dia (ver secção 5.1).

Se o doente sofrer acontecimentos adversos relacionados com o tratamento (p. ex. tonturas, náuseas ou vómitos), pode ser necessário reduzir a posologia de Ranexa para 500 mg ou 375 mg duas vezes ao dia. Se os sintomas não resolverem após a redução da posologia, deve suspender-se o tratamento.

Tratamento concomitante com inibidores do CYP3A4 e da P-glicoproteína (P-gp): Recomenda-se que a posologia seja aumentada com cautela em doentes tratados com inibidores do CYP3A4 moderados (p. ex. diltiazem, fluconazol, eritromicina) ou inibidores da P-gp (p. ex. verapamilo, ciclosporina) (ver secções 4.4 e 4.5).

É contraindicada a administração de inibidores potentes do CYP3A4 (ver secções 4.3 e 4.5).

Compromisso Renal: Recomenda-se o aumento gradual da dosagem em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (*clearance* da creatinina de 30–80 ml/min) (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Ranexa está contraindicado em doentes com compromisso renal severo (*clearance* da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2).

Compromisso Hepático: Recomenda-se o aumento gradual da dosagem em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secções 4.4 e 5.2). Ranexa está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado ou severo (ver secções 4.3 e 5.2).

Idosos: O aumento da dosagem em idosos deve ser realizado com cautela (ver secção 4.4). Os idosos podem apresentar maior exposição à ranolazina devido ao decréscimo da função renal associado à

idade (ver secção 5.2). A incidência de episódios adversos foi mais elevada nos idosos (ver secção 4.8).

Baixo peso: A incidência de episódios adversos foi mais elevada em doentes com baixo peso (≤ 60 kg). Deve ser realizado com cautela o aumento da dose em doentes com baixo peso (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC): Deve ser efetuado com cautela o aumento da dose em doentes com ICC moderada a grave (Classe NYHA III–IV) (ver secções 4,4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ranexa em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos de Ranexa devem ser engolidos inteiros e não triturados, partidos ou mastigados. Estes comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso renal severo (*clearance* da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2.).

Compromisso hepático moderado ou severo (ver secções 4.2 e 5.2.).

Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol, inibidores da protease do VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona) (ver secções 4.2 e 4.5).

Administração concomitante de antiarrítmicos de Classe Ia (p. ex. quinidina) ou de Classe III (p. ex. , sotalol) que não a amiodarona.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Há que usar de cautela quando se prescreve ou aumenta a dosagem de ranolazina a doentes cuja exposição se prevê que aumente:

- Administração concomitante de inibidores moderados do CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.5).
- Administração concomitante de inibidores da P-gp (ver secções 4.2 e 4.5).
- Compromisso hepático moderado (ver secções 4.2 e 5.2.).
- Compromisso renal ligeiro a moderado (*clearance* da creatinina de 30–80 ml/min) (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2.).
- Idosos (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2.).
- Doentes com baixo peso (≤ 60 kg) (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2.).
- Doentes com ICC moderada a severa (Classe NYHA III–IV) (ver secções 4.2 e 5.2).

É esperada uma exposição adicional em doentes com combinação destes fatores. É provável que ocorram efeitos secundários dependentes da dose. Caso se utilize Ranexa em doentes que apresentem uma combinação de vários destes fatores, a monitorização dos episódios adversos deve ser frequente, a dose reduzida e o tratamento suspenso, se for necessário.

O risco de maior exposição conducente a episódios adversos nestes diferentes subgrupos é mais elevado nos doentes sem atividade do CYP2D6 (metabolizadores fracos, MF) do que nos doentes cujo CYP2D6 tem capacidade de metabolização (metabolizadores potentes, MP) (ver secção 5.2). As precauções acima indicadas baseiam-se no risco de um doente ser MF de CYP2D6 e são necessárias quando é desconhecida a situação em termos de CYP2D6. A necessidade de precauções é menor nos doentes MP em termos de CYP2D6. Caso se tenha determinado a situação do doente quanto ao

CYP2D6 (p. ex., por genotipagem) ou se saiba que seja ME, Ranexa pode ser utilizado com prudência nestes doentes quando apresentarem uma combinação dos vários fatores de risco atrás indicados.

Prolongamento do intervalo QT: A ranolazina bloqueia a I_{Kr} e prolonga o intervalo QTc de uma forma relacionada com a dose. Uma análise populacional de dados combinados de doentes e voluntários saudáveis demonstrou que o declive da curva de relação entre a concentração plasmática e o intervalo QTc se estimava em 2,4 ms por 1000 ng/ml, o que equivale a um aumento de cerca de 2 a 7 ms face ao intervalo de concentração plasmática de ranolazina nas dosagens de 500 a 1000 mg duas vezes ao dia. Por conseguinte, há que usar de cautela quando se tratam doentes com antecedentes congénitos ou história familiar de síndrome do intervalo QT longo, doentes com prolongamento do intervalo QT adquirido conhecido e doentes tratados com fármacos que afetem o intervalo QTc (ver também a secção 4.5).

Interações farmacológicas: É de esperar que a coadministração de indutores do CYP3A4 provoque ausência de eficácia. Ranexa não deve ser utilizado em doentes tratados com indutores do CYP3A4 (p. ex., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipericão) (ver secção 4.5).

Compromisso renal: A função renal diminui com a idade e, por este motivo, é necessário verificá-la a intervalos regulares durante o tratamento com ranolazina (ver secções 4.2, 4.3, 4.8 e 5.2).

Sódio: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de libertação prolongada ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na ranolazina

Inibidores do CYP3A4 ou da P-gp: A ranolazina é um substrato do citocromo CYP3A4. Os inibidores do CYP3A4 aumentam as concentrações plasmáticas de ranolazina. A possibilidade de ocorrência de episódios adversos relacionados com a dose (p. ex. náuseas, tonturas) pode também aumentar com o aumento das concentrações plasmáticas. O tratamento concomitante com 200 mg de cetoconazol duas vezes ao dia aumentou a AUC da ranolazina em 3,0 – 3,9 vezes durante o tratamento com ranolazina. A associação de ranolazina a inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol, inibidores da protease do VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona) está contraindicada (ver secção 4.3). O sumo de toranja também é um inibidor potente do CYP3A4.

O diltiazem (180 a 360 mg uma vez ao dia), um inibidor do CYP3A4 moderadamente potente, causa um aumento dependente da dose das concentrações médias em estado estacionário da ranolazina de 1,5 a 2,4 vezes. Recomenda-se o ajustamento cuidadoso da dosagem de Ranexa em doentes tratados com diltiazem e outros inibidores do CYP3A4 de potência moderada (p. ex. eritromicina, fluconazol). Pode ser necessário reduzir a posologia de Ranexa (ver secções 4.2 e 4.4).

A ranolazina é um substrato da P-gp. Os inibidores da P-gp (p. ex. ciclosporina, verapamilo) aumentam as concentrações plasmáticas de ranolazina. O verapamilo (120 mg três vezes ao dia) aumenta as concentrações da ranolazina no estado de equilíbrio em 2,2 vezes. Recomenda-se o aumento cuidadoso da dosagem de Ranexa em doentes tratados com inibidores da P-gp. Pode ser necessário reduzir a posologia de Ranexa (ver secções 4.2 e 4.4).

Indutores do CYP3A4: A rifampicina (600 mg uma vez ao dia) diminui as concentrações da ranolazina no estado de equilíbrio em cerca de 95%. O início do tratamento com Ranexa deve ser evitado durante a administração de indutores do CYP3A4 (p. ex., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipericão) (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP2D6: A ranolazina é parcialmente metabolizada pelo CYP2D6; em consequência, os inibidores desta enzima podem aumentar as suas concentrações plasmáticas. A paroxetina, potente inibidor do CYP2D6, numa posologia de 20 mg uma vez ao dia, aumentou as concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio de 1000 mg de ranolazina duas vezes ao dia, em média, em 1,2

vezes. Não é necessário ajuste da dose. Com uma posologia de 500 mg duas vezes ao dia, a coadministração de um inibidor potente do CYP2D6 pode resultar num aumento da AUC da ranolazina de cerca de 62%.

Efeitos da ranolazina noutros medicamentos

A ranolazina é um inibidor moderado a potente da P-gp e um inibidor ligeiro do CYP3A4, podendo aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos da P-gp o do CYP3A4. A distribuição tecidual dos fármacos transportados pela P-gp pode aumentar.

Podem ser necessários ajustamentos de dose se substratos do CYP3A4 sensíveis (ex., simvastatina, lovastatina) e substratos do CYP3A4 com um intervalo terapêutico estreito (ex., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus) pois o Ranexa pode aumentar as concentrações plasmáticas destes fármacos.

Os dados existentes sugerem que a ranolazina é um inibidor ligeiro do CYP2D6. Ranexa 750 mg duas vezes por dia aumentou 1,8 vezes as concentrações de metoprolol no plasma. Assim, a exposição ao metoprolol ou outros substratos do CYP2D6 (p.ex. propafenona e flecainida ou, em menor extensão, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos) pode aumentar durante a coadministração com Ranexa, podendo ser necessário diminuir as doses destes medicamentos.

O potencial de inibição do CYP2B6 não foi avaliado. Aconselha-se prudência durante a coadministração de substratos de CYP2B6 (p. ex. bupropiona, efavirenz, ciclofosfamida).

Digoxina: Registou-se um aumento médio de 1,5 vezes das concentrações plasmáticas de digoxina quando esta e Ranexa são coadministrados. Por conseguinte, deve monitorizar-se os valores de digoxina após o início e o fim da terapêutica com Ranexa.

Sinvastatina: O metabolismo e a depuração da sinvastatina são altamente dependentes do CYP3A4. A administração de 1000 mg de Ranexa duas vezes ao dia aumentou as concentrações plasmáticas de sinvastatina sob a forma de lactona, sinvastatina na forma ácida em cerca de 2 vezes. A rhabdomiólise foi associada a doses elevadas de sinvastatina e foram observados casos de rhabdomiólise em doentes a receber Ranexa e sinvastatina, na experiência pós-comercialização. É necessário limitar a dose de sinvastatina para 20 mg uma vez por dia em doentes a tomar qualquer dose de Ranexa.

Atorvastatina: A administração de 1000 mg de Ranexa duas vezes ao dia aumentou a C_{max} e a AUC da atorvastatina 80 mg uma vez por dia em 1,4 e 1,3 vezes, respetivamente e alterou a C_{max} e a AUC dos metabolitos da atorvastatina em menos de 35%. A limitação de dose de atorvastatina e a monitorização clínica adequada podem ser consideradas ao tomar Ranexa.

A limitação de dose de outras estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ex. lovastatina) pode ser considerada ao tomar Ranexa.

Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus: Foram observadas concentrações plasmáticas aumentadas de tacrolimus, um substrato do CYP3A4, em doentes após a administração de ranolazina. Recomenda-se a monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolimus aquando da coadministração de Ranexa e tacrolimus e que a posologia do tacrolimus seja ajustada em conformidade. Tal também é recomendado para outros substratos do CYP3A4 com um intervalo terapêutico estreito (ex., ciclosporina, sirolimus, everolimus).

Fármacos transportados pelo Transporte Orgânico de Catiões-2 (OCT2): A exposição plasmática da metformina (administração de 1000 mg duas vezes ao dia) aumentou em 1,4 e 1,8 vezes em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 quando coadministrada com Ranexa 500 mg e 1000 mg duas vezes ao dia respetivamente. A exposição a outros substratos do OCT2, incluindo, mas não apenas, o pindolol e a vareniciclina, pode ser afetada em grau semelhante.

Existe um risco teórico de o tratamento concomitante com ranolazina e outros fármacos que se saiba prolongarem o intervalo QT_c poder originar uma interação farmacodinâmica e aumentar o possível risco de arritmias ventriculares. Como exemplos de tais fármacos, podemos referir certos anti-histamínicos (p. ex. terfenadina, astemizol, mizolastina), certos antiarrítmicos (p. ex. quinidina, disopiramida, procainamida), a eritromicina e os antidepressivos tricíclicos (p. ex. imipramina, doxepina, amitriptilina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: Existem dados limitados sobre a utilização de ranolazina em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade embrionária (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Ranexa não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação: Desconhece-se se a ranolazina é excretada no leite materno. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos demonstraram a excreção de ranolazina no leite (para mais detalhes, ver Secção 5.3.) Não pode ser excluído um risco para a criança amamentada. Ranexa não deverá ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade: Em animais, os estudos de reprodução não indicaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3). O efeito da ranolazina na fertilidade humana é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de Ranexa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ranexa pode provocar tonturas, visão enevoada, diplopia, estado confusional, coordenação alterada e alucinação (ver secção 4.8), o que pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis em doentes tratados com Ranexa são geralmente de gravidade ligeira a moderada e surgem com frequência nas primeiras 2 semanas de tratamento. Estes foram registados durante o programa de desenvolvimento clínico de Fase 3, que abrangeu, no total, 1030 doentes com angina crónica tratados com Ranexa.

Abaixo enumeram-se por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta os episódios adversos que se consideram, pelo menos em potência, estar relacionados com o tratamento. As frequências definem-se em muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: anorexia, diminuição do apetite, desidratação

Raras: hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: ansiedade, insónia, estado confusional, alucinação.

Raras: desorientação.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, cefaleias

Pouco frequentes: letargia, síncope, hipoestesia, sonolência, tremor, tonturas posturais, parestesia.

Raras: amnésia, diminuição do nível de consciência, perda de consciência, coordenação alterada, perturbações na marcha, parosmia.

Desconhecidos: mioclonia.

Afeções oculares

Pouco frequentes: visão enevoada, perturbações visuais, diplopia.

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens, tinido.

Raras: audição deficiente.

Vasculopatias

Pouco frequentes: afrontamento, hipotensão.

Raras: frieza periférica, hipotensão ortostática.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: dispneia, tosse, epistaxe.

Raras: aperto na garganta.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: obstipação, vômitos, náuseas.

Pouco frequentes: dor abdominal, boca seca, dispepsia, flatulência, desconforto gástrico.

Raras: pancreatite, duodenite erosiva, hipoestesia oral.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Pouco frequentes: prurido, hiper-hidrose.

Raras: angioedema, dermatite alérgica, urticária, suores frios, exantema.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: dor nas extremidades, câibras musculares, edema das articulações, fraqueza muscular.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: disúria, hematúria, cromatúria.

Raras: insuficiência renal aguda, retenção urinária

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Raras: disfunção erétil.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: astenia.

Pouco frequentes: fadiga, edema periférico.

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: aumento da creatinina no sangue, aumento da ureia no sangue, intervalo QT corrigido prolongado, aumento da contagem plaquetária ou leucocitária, perda de peso.

Raras: valores elevados das enzimas hepáticas.

No geral, o perfil de episódios adversos foi idêntico ao do estudo MERLIN-TIMI 36. Nestes estudos a longo prazo, a insuficiência renal aguda foi também relatada com uma incidência inferior a 1% em doentes a tomar placebo e ranolazina. As avaliações realizadas aos doentes que podem ser considerados de maior risco de sofrer episódios adversos quando tratados com outros medicamentos antianginosos, p. ex. diabéticos, doentes com insuficiência cardíaca de Classe I e II ou doença obstrutiva das vias respiratórias confirmaram que estas afeções não estavam associadas a um aumento clinicamente significativo da incidência de episódios adversos.

No ensaio RIVER-PCI, em que foi administrada ranolazina até 1000 mg duas vezes por dia ou placebo durante aproximadamente 70 semanas aos doentes com revascularização incompleta após ICP, foi observado um aumento na incidência de episódios adversos nos doentes tratados com ranolazina (ver secção 5.1). Neste estudo verificou-se uma taxa mais elevada de relatos de insuficiência cardíaca congestiva no grupo da ranolazina (2,2% vs 1,0% no placebo). Adicionalmente, o acidente isquémico transitório ocorreu mais frequentemente nos doentes tratados com ranolazina 1000 mg duas vezes por dia em comparação com o placebo (1,0% vs 0,2%, respectivamente); no entanto a incidência de

acidente vascular cerebral foi semelhante nos grupos de tratamento (ranolazina 1,7% vs placebo 1,5%).

Idosos, compromisso renal e peso baixo: No geral, os episódios adversos ocorreram com mais frequência entre os doentes idosos e os doentes com compromisso renal; contudo, os tipos de episódios nestes subgrupos foram similares aos observados na população em geral. De entre os episódios referidos com mais frequência, ocorreram mais comumente com Ranexa (frequências corrigidas segundo o placebo) nos idosos (≥ 75 anos) do que nos doentes mais jovens (< 75 anos): obstipação (8% face a 5%), náuseas (6% face a 3%), hipotensão (5% face a 1%) e vômitos (4% face a 1%).

Nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (*clearance* da creatinina ≥ 30 – 80 ml/min), em comparação com os doentes com função renal normal (*clearance* da creatinina > 80 ml/min), os acontecimentos referidos mais frequentemente, assim como as respetivas frequências corrigidas segundo o placebo, foram: obstipação (8% face a 4%), tonturas (7% face a 5%) e náuseas (4% face a 2%).

No geral, o tipo e a frequência dos episódios adversos reportados nos doentes com baixo peso (≤ 60 kg) foram semelhantes aos dos doentes com peso superior (> 60 kg); contudo, as frequências corrigidas segundo o placebo dos episódios adversos comuns que se seguem foram mais elevadas nos doentes com baixo peso do que em doentes mais pesados: náuseas (14% face a 2%), vômitos (6% face a 1%) e hipotensão (4% face a 2%).

Análises clínicas laboratoriais: Foram observadas elevações pequenas, reversíveis e clinicamente insignificantes da creatinina sérica em sujeitos saudáveis e doentes tratados com Ranexa, aos quais não esteve associada toxicidade renal. Um estudo da função renal realizado em voluntários saudáveis demonstrou haver uma redução da *clearance* da creatinina sem alteração da velocidade glomerular, o que é consistente com a inibição da secreção tubular renal de creatinina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)***.

4.9 Sobredosagem

Num estudo de tolerabilidade de alta dosagem administrada por via oral a doentes com angina, a incidência de tonturas, náuseas e vômitos aumentou proporcionalmente à dose. Além destes episódios adversos, observou-se diplopia, letargia e síncope num estudo de sobredosagem intravenosa em voluntários saudáveis. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser vigiado de perto e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Cerca de 62% da ranolazina está ligada a proteínas plasmáticas; por conseguinte, é improvável que ocorra eliminação completa por hemodiálise.

Na experiência pós-comercialização, houve relatos de sobredosagem intencional de Ranexa isoladamente ou em combinação com outros medicamentos com resultado fatal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações cardíacas, código ATC: C01EB18

Mecanismo de ação: O mecanismo de ação da ranolazina é praticamente desconhecido. A ranolazina pode possuir alguns efeitos antianginosos por inibição da corrente de sódio tardia nas células

cardíacas, o que reduz a acumulação intracelular de sódio e, em consequência, diminui a sobrecarga intracelular de cálcio. Considera-se que a ranolazina, pela sua ação redutora da corrente tardia de sódio, reduz estes desequilíbrios iónicos intracelulares durante a isquemia. É de esperar que a redução da sobrecarga celular de cálcio melhore o relaxamento do miocárdio e, desta forma, diminua a rigidez diastólica ventricular esquerda. As provas clínicas da inibição da corrente tardia de sódio pela ranolazina são proporcionadas por um encurtamento significativo do intervalo QTc e pela melhoria do relaxamento diastólico num estudo aberto de 5 doentes com síndrome de intervalo QT longo (LQT3 com mutação SCN5A Δ KPQ).

Estes efeitos não dependem de variações da frequência cardíaca, pressão arterial ou vasodilatação.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos hemodinâmicos: Foi observada em estudos controlados uma diminuição mínima da frequência cardíaca média (< 2 bpm) e da pressão arterial sistólica média (< 3 mm Hg) em doentes tratados quer com ranolazina em monoterapia, quer com este fármaco em associação com outros medicamentos antianginosos.

Efeitos eletrocardiográficos: Observou-se em doentes tratados com Ranexa um aumento do intervalo QTc (cerca de 6 ms a 1000 mg duas vezes ao dia), uma redução da amplitude da onda T e, nalguns casos, ondas T dentadas, todos relacionados com a dosagem e com a concentração plasmática. Crê-se que estes efeitos da ranolazina no eletrocardiograma de superfície resultam da inibição da corrente retificadora rápida de potássio, que prolonga o potencial de ação ventricular, e da inibição da corrente tardia de sódio, que encurta o potencial de ação ventricular. Uma análise populacional de dados combinados de 1308 doentes e voluntários saudáveis demonstrou haver um aumento médio do intervalo QTc, face ao valor basal, de 2,4 ms por concentração plasmática de ranolazina de 1000 ng/ml. Este valor é consistente com os dados de estudos clínicos importantes, segundo os quais as variações médias face ao valor basal do intervalo QTcF (com correção de Fridericia), após dosagens de 500 e 750 mg duas vezes ao dia, eram de 1,9 e 4,9 ms, respetivamente. O declive é maior em doentes com compromisso hepático clinicamente significativo.

Segundo um grande estudo (MERLIN-TIMI 36) de 6560 doentes com SCA correspondente a angina instável (AI) e enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (EMSEST), não houve diferença entre Ranexa e placebo quanto ao risco de mortalidade global (risco relativo com ranolazina: placebo 0,99), morte súbita cardíaca (risco relativo com ranolazina: placebo 0,87) ou frequência de arritmia sintomática documentada (3,0% face a 3,1%).

No estudo MERLIN-TIMI 36, e com base na monitorização Holter de 7 dias, não se observaram efeitos pró-arrítmicos nos 3162 doentes tratados com Ranexa. Verificou-se uma incidência significativamente menor de arritmias em doentes tratados com Ranexa (80%) do que com placebo (87%), incluindo taquicardia ventricular \geq 8 batimentos (5% face a 8%).

Eficácia e segurança clínicas: Demonstrou-se em estudos clínicos a eficácia e a segurança de Ranexa no tratamento de doentes com angina crónica, seja em monoterapêutica, seja nos casos em que os benefícios de outros medicamentos antianginosos ficavam aquém do ideal.

No estudo piloto CARISA, Ranexa foi adicionado ao tratamento com 50 mg de atenolol uma vez ao dia, 5 mg de amlodipina uma vez ao dia ou 180 mg de diltiazem uma vez ao dia. Distribuíram-se aleatoriamente 823 doentes (23% mulheres) de forma a serem tratados durante 12 semanas com 750 mg de Ranexa duas vezes ao dia, 1000 mg duas vezes ao dia ou placebo. Ranexa demonstrou maior eficácia do que placebo no prolongamento do tempo de esforço no momento de concentração mínima, às 12 semanas, com ambas as dosagens estudadas quando utilizadas como terapêutica auxiliar. No entanto, não houve diferença da duração do esforço entre as duas dosagens (24 segundos em comparação com placebo; $p \leq 0,03$).

Em comparação com placebo, Ranexa resultou num decréscimo significativo do número de crises anginosas por semana e do consumo de nitroglicerina de curta ação. Não se desenvolveu tolerância à

ranolazina durante o tratamento, nem se verificou um aumento *rebound* das crises de angina após a sua interrupção abrupta. Com a posologia de 1000 mg duas vezes ao dia, a melhoria da duração do esforço nas mulheres foi de cerca de 33% da melhoria observada nos homens. Contudo, homens e mulheres exibiram uma redução similar da frequência das crises anginosas e do consumo de nitroglicerina. Considerando os efeitos secundários dependentes da dose e a idêntica eficácia com 750 e 1000 mg duas vezes ao dia, recomenda-se a utilização de uma posologia máxima de 750 mg duas vezes ao dia.

Num segundo estudo, o ERICA, Ranexa foi adicionado ao tratamento com 10 mg de amlodipina uma vez ao dia (dose máxima indicada). Distribuíram-se aleatoriamente 565 doentes de forma a serem tratados com uma posologia inicial de Ranexa de 500 mg duas vezes ao dia ou placebo durante uma semana, seguida de 6 semanas de tratamento com 1000 mg de Ranexa duas vezes ao dia ou placebo, além do tratamento concomitante com 10 mg de amlodipina uma vez ao dia. Além disso, 45% da população foi ainda tratada com nitratos de longa ação. Em comparação com placebo, Ranexa resultou num decréscimo significativo do número de crises anginosas por semana ($p = 0,028$) e do consumo de nitroglicerina de curta ação ($p = 0,014$). Tanto o número de crises anginosas como de comprimidos de nitroglicerina consumidos diminuiu em cerca de um por semana.

No principal estudo de determinação da dose, MARISA, utilizou-se a ranolazina como monoterapêutica. Distribuíram-se aleatoriamente 191 doentes entre tratamento com 500 mg de Ranexa duas vezes ao dia, 1000 mg duas vezes ao dia, 1500 mg duas vezes ao dia e o placebo correspondente, cada um durante uma semana, segundo um desenho transversal. Ranexa foi significativamente superior a placebo no prolongamento do tempo de esforço, tempo até à angina e tempo até a depressão de 1 mm do segmento ST em todas as dosagens estudadas, tendo-se observado uma relação dose-resposta. Em comparação com placebo, a melhoria da duração do esforço foi estatisticamente significativa em todas as três dosagens de ranolazina, variando de 24 segundos com 500 mg duas vezes ao dia até 46 segundos com 1500 mg duas vezes ao dia, o que revela uma resposta relacionada com a dose. Neste estudo, a duração do esforço atingiu o valor mais elevado no grupo tratado com 1500 mg; no entanto, verificou-se um aumento desproporcional dos efeitos secundários, o que fez com que não se prosseguisse o estudo desta dosagem.

Num estudo alargado (MERLIN-TIMI 36) que incluiu 6560 doentes com SCA de tipo AI (angina instável)/EMSEST (enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST), não se verificaram diferenças do risco de mortalidade global (risco relativo ranolazina:placebo 0,99), morte súbita cardíaca (risco relativo ranolazina:placebo 0,87) ou frequência de arritmias sintomáticas documentadas (3,0% face a 3,1%) entre Ranexa e placebo quando adicionado à terapêutica médica convencional (incluindo betabloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, agentes antiplaquetários, medicamentos hipolipemiantes e inibidores da ECA). Cerca de metade dos doentes do MERLIN-TIMI 36 tinham antecedentes de angina. Os resultados mostraram que a duração do esforço foi 31 segundos mais prolongada nos doentes tratados com ranolazina do que nos doentes tratados com placebo ($p = 0,002$). O *Seattle Angina Questionnaire* revelou efeitos significativos em diversas dimensões, tais como a frequência de angina ($p < 0,01$), em comparação com os doentes tratados com placebo.

A proporção de doentes não-caucasianos incluídos nos estudos clínicos controlados foi baixa, pelo que não se podem tirar conclusões quanto ao efeito e à segurança do medicamento neste grupo.

Num ensaio de fase 3 orientado para eventos, sob dupla ocultação, controlado com placebo (RIVER-PCI) em 2604 doentes com idade ≥ 18 anos com antecedentes de angina crónica e revascularização incompleta após intervenção coronária percutânea (IPC) os doentes foram titulados para 1000 mg duas vezes por dia (dose não aprovada no atual RCM). Não ocorreram diferenças significativas no objectivo primário composto (tempo até à primeira ocorrência de revascularização decorrente de isquémia ou hospitalização decorrente de isquémia sem revascularização) no grupo ranolazina (26,2%) versus o grupo placebo (28,3%), *hazard ratio* 0.95, 95% IC 0.82-1.10 95% $p=0.48$. O risco de mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular ou eventos adversos cardíacos maiores (EACM) e hospitalização por insuficiência cardíaca foi semelhante entre os grupos de tratamento na população global; no entanto foram reportados mais frequentemente EACM em doentes com ≥ 75 anos tratados

com ranolazina em comparação com placebo (17,0% vs 11,3%, respectivamente); adicionalmente verificou-se um aumento numérico na mortalidade por todas as causas em doentes com ≥ 75 anos (9,2% vs 5,1% $p=0.074$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral de Ranexa, a concentração plasmática máxima (C_{max}) é normalmente observada decorridas 2 a 6 horas. O estado de equilíbrio é geralmente alcançado nos 3 dias após a dosagem diária dupla.

Absorção: A biodisponibilidade absoluta média da ranolazina após a administração oral de comprimidos deste fármaco de libertação imediata variou entre 35 e 50%, com uma grande variabilidade entre indivíduos. A exposição a Ranexa aumenta mais do que em proporção com a dose. Verificou-se um aumento de 2,5 a 3 vezes da AUC no estado estacionário quando a posologia se aumentou de 500 mg para 1000 mg duas vezes ao dia. Num estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, a C_{max} no estado de equilíbrio, em média, foi de cerca de 1770 (DP 1040) ng/ml e a AUC_{0-12} no estado de equilíbrio, em média, foi de 13 700 (DP 8290) ng x h/ml e de após a administração de uma dose de 500 mg duas vezes ao dia. Os alimentos não afetam a taxa e a extensão da absorção de ranolazina.

Distribuição: Cerca de 62% da ranolazina está ligada a proteínas do plasma, sobretudo a alfa-1 glicoproteína ácida e, de forma fraca, à albumina. O volume de distribuição (V_{ee}) médio no estado de equilíbrio é de cerca de 180 l.

Eliminação: A ranolazina é eliminada sobretudo por metabolismo. Menos de 5% da dose é excretada na urina e nas fezes na forma inalterada. Após a administração oral de uma dose única de 500 mg de [^{14}C]-ranolazina a indivíduos saudáveis, 73% da radioatividade foi recuperada na urina e 25% nas fezes.

A depuração da ranolazina depende da dose, diminuindo quando esta aumenta. A semivida de eliminação é de cerca de 2–3 horas após a administração intravenosa. A semivida terminal no estado de equilíbrio, após a administração oral de ranolazina, é de cerca de 7 horas, devido à eliminação limitada pela taxa de absorção.

Biotransformação: A ranolazina sofre metabolismo rápido e extenso. Em adultos jovens e saudáveis, a ranolazina é responsável por cerca de 13% da radioatividade no plasma após uma dose oral única de 500 mg de [^{14}C]-ranolazina. Foi identificado um grande número de metabolitos no plasma humano (47 metabolitos), na urina (> 100 metabolitos) e nas fezes (25 metabolitos). Foram identificadas 14 vias primárias, das quais a O-desmetilação e a N-desalquilação são as mais importantes. Estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos indicam que a ranolazina é metabolizada sobretudo pelo CYP3A4, mas também pelo CYP2D6. Na dosagem de 500 mg duas vezes ao dia, os indivíduos desprovidos de atividade do CYP2D6 (maus metabolizadores, MM) exibiram uma AUC 62% maior do que os indivíduos com capacidade de metabolismo do CYP2D6 (metabolizadores extensivos, ME). A diferença correspondente na dosagem de 1000 mg duas vezes ao dia foi de 25%.

Populações especiais

A influência de vários fatores na farmacocinética da ranolazina foi avaliada numa avaliação farmacocinética populacional de 928 doentes com angina e indivíduos saudáveis.

Efeitos por sexo: O sexo não teve efeitos clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos.

Doentes idosos: Por si, a idade não teve efeitos clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos. Contudo, os idosos podem apresentar maior exposição à ranolazina devido ao decréscimo da função renal associado à idade.

Peso: Estimou-se que a exposição era 1,4 vezes mais elevada em indivíduos com 40 kg do que em indivíduos com 70 kg.

ICC: Estimou-se que os doentes com ICC de Classe III e IV NYHA apresentam concentrações plasmáticas 1,3 vezes mais elevadas.

Compromisso renal: Num estudo que avaliou a influência da função renal na farmacocinética da ranolazina, a sua AUC foi, em média, 1,7 a 2 vezes mais elevada em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e severo do que em indivíduos com função renal normal. Verificou-se uma grande variabilidade entre indivíduos da AUC nos sujeitos com compromisso renal. A AUC dos metabolitos aumentou com o decréscimo da função renal. A AUC de um metabolito farmacologicamente ativo da ranolazina foi 5 vezes mais elevado em doentes com compromisso renal severo.

Na análise farmacocinética populacional, estimou-se em 1,2 vezes o aumento da exposição a ranolazina em indivíduos com compromisso moderado (*clearance* da creatinina 40 ml/min). Em indivíduos com compromisso renal severo (*clearance* da creatinina de 10 a 30 ml/min), estimou-se em 1,3 a 1,8 vezes o aumento da exposição a ranolazina.

A influência da diálise na farmacocinética da ranolazina não foi avaliada.

Compromisso hepático: Avaliou-se a farmacocinética da ranolazina em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não existem dados em doentes com compromisso hepático severo. A AUC da ranolazina não foi afetada em doentes com compromisso hepático ligeiro, mas aumentou 1,8 vezes em doentes com compromisso moderado. O prolongamento do intervalo QT foi mais pronunciado nestes doentes.

População pediátrica: Os parâmetros farmacocinéticos da ranolazina não foram estudados na população pediátrica (< 18 anos).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, foram as seguintes: A ranolazina esteve associada a convulsões e ao aumento da mortalidade em ratos e cães em concentrações plasmáticas aproximadamente 3 vezes superiores à dosagem clínica máxima proposta.

Os estudos de toxicidade crónica em ratos indicaram que o tratamento estava associado a alterações suprenais em níveis de exposição ligeiramente superiores aos observados nos doentes em circunstâncias clínicas. Este efeito está associado a um aumento da concentração plasmática de colesterol. Não foram identificadas alterações análogas em seres humanos. Não foi encontrado qualquer efeito no eixo suprenal cortical em seres humanos.

Em estudos de carcinogenicidade de longa duração de ranolazina em dosagens até 50 mg/kg/dia (150 mg/m²/dia), realizados em ratinhos, e de 150 mg/kg/dia (900 mg/m²/dia), realizados em ratos, não se observaram aumentos relevantes da incidência de qualquer tipo de tumor. Estas dosagens são equivalentes a 0,1 e a 0,8 vezes, respetivamente, a dosagem máxima recomendada em seres humanos de 2 gramas em termos de mg/m², representando as dosagens máximas toleradas nestas espécies.

Em ratos machos e fêmeas, a administração oral de ranolazina que produziu exposições (AUC) 3,6 vezes ou 6,6 vezes mais elevadas do que o esperado em humanos, respectivamente, não teve efeito na fertilidade.

Foram realizados estudos de toxicidade embriofetal em ratos e coelhos: nenhum efeito foi observado em fetos de coelho quando as mães foram expostas a níveis (AUC) de ranolazina plasmática semelhante aos níveis esperados em humanos. Em ratos, nenhum efeito nos fetos foi observado quando as mães foram expostas a níveis 2 vezes maiores do que o esperado em humanos, enquanto a diminuição do peso fetal e a ossificação reduzida foram observadas quando a exposição das mães foi

7,5 vezes maior do que a obtida em humanos. A mortalidade pós-natal dos filhotes não foi registrada quando a exposição das mães foi 1,3 vezes maior do que a esperada, enquanto a mortalidade pós-natal foi registrada quando a exposição foi três vezes maior, concomitante à evidência de excreção de leite de ranolazina em ratos. Nenhum efeito adverso em ratos recém-nascidos foi observado em níveis de exposição semelhantes aos observados em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Excipientes de todos os comprimidos de liberação prolongada de ranolazina

Cera de carnaúba

Hipromelose

Estearato de magnésio

Copolímero de etilacrilato e ácido metacrílico (1:1)

Celulose microcristalina

Hidróxido de sódio

Dióxido de titânio

Excipientes adicionais dos comprimidos de 375 mg:

Macrogol

Polissorbato 80

Azul nº2/ Laca de Alumínio e Indigotina, Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Embalagem em blister: 5 anos

Embalagem em frasco: 4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/Alumínio de 15 ou 20 comprimidos por blister. Cada embalagem exterior contém 2, 3, ou 5 blisters (30, 60 ou 100 comprimidos) ou um frasco de polietileno de alta densidade contém 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/462/001 60 comprimidos embalados em blisters
EU/1/08/462/002 60 comprimidos em frasco
EU/1/08/462/007 30 comprimidos embalados em blisters
EU/1/08/462/008 100 comprimidos embalados em blisters

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 julho 2008
Data da última renovação: 06 março 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/10/2020

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.