

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranolazină Atb 375 mg comprimate cu eliberare prelungită

Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

Ranolazină Atb 750 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ranolazină 375 mg.

Fiecare comprimat conține ranolazină 500 mg.

Fiecare comprimat conține ranolazină 750 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimat oblong, de culoare albă, convex, cu dimensiunile 15 mm x 7,2 mm, marcat cu "375" pe o față.

Comprimat oblong, de culoare albă, convex, cu dimensiunile 16,5 mm x 8,0 mm, marcat cu "500" pe o față.

Comprimat oblong, de culoare albă, convex, cu dimensiunile 19 mm x 9,2 mm, marcat cu "750" pe o față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ranolazină Atb este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Ranolazină Atb este disponibil sub formă de comprimate cu eliberare prelungită de 375 mg, 500 mg și 750 mg.

Adulți: Doza inițială recomandată de Ranolazină Atb este de 375 mg de două ori pe zi. După 2–4 săptămâni doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi și, în funcție de răspunsul pacientului, crescută în continuare la o doză maximă recomandată de 750 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1)

Dacă un pacient prezintă evenimente adverse legate de tratament (de exemplu, amețeală, greață sau vărsături), poate fi necesară scăderea dozei de Ranolazină Atb la 500 mg sau 375 mg de două ori pe zi. Dacă simptomele persistă după reducerea dozei, tratamentul trebuie întrerupt.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P): Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții tratați cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu: diltiazem, fluconazol, eritromicină) sau inhibitori ai gp-P (de exemplu, verapamil, ciclosporină) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Insuficiență renală: Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la medie (clearance al creatininei 30–80 ml/min) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2). Ranolazină Atb este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct.4.3 și 5.2).

Insuficiență hepatică: Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ranolazină Atb este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici: Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4). Aceștia pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită reducerii funcției renale legate de vârstă (vezi pct. 5.2). Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la vârstnici (vezi pct. 4.8).

Greutate corporală scăzută: Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții cu greutate scăzută ( $\leq 60$  kg). Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu greutate scăzută (vezi pct. 4.4, 4.8, și 5.2).

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC): Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea ranolazinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

#### Mod de administrare

Comprimatele se înghit întregi și nu trebuie sparte, rupte sau mestecate. Pot fi luate cu sau fără mâncare.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrare concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă de antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină) sau din clasa III (de exemplu: dofetilidă, sotalol), altele decât amiodarona.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Prescrierea și creșterea dozei de ranolazină trebuie făcută cu prudență la pacienții la care este de așteptat o expunere crescută:

- Administrare concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.5).

- Administrare concomitentă de inhibitori ai gp-P (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- Insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Vârstnici (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Pacienți cu greutate scăzută ( $\leq 60$  kg) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Pacienți cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La pacienții care prezintă o combinație a acestor factori sunt de așteptat creșteri suplimentare ale expunerii. Este posibil să apară reacții adverse dependente de doză. Dacă se utilizează ranolazină la pacienți care prezintă o combinație a mai multor astfel de factori, trebuie monitorizate frecvent reacțiile adverse, doza trebuie redusă, iar tratamentul întrerupt, dacă este necesar.

Riscul expunerii crescute care conduce la evenimente adverse în diferitele subgrupuri este mai mare la pacienții fără activitate a CYP2D6 (metabolizatori lenți, ML), decât la pacienții cu capacitate rapidă de metabolizare a CYP2D6 (metabolizatori rapizi, MR) (vezi pct. 5.2). Măsurile de precauție de mai sus se bazează pe riscul pe care îl prezintă pacienții CYP2D6 ML, și sunt necesare în cazurile în care nu se cunoaște statusul CYP2D6. Măsurile de precauție sunt mai puțin necesare în cazul pacienților CYP2D6 MR. Dacă a fost determinat statusul CYP2D6 al pacientului (de exemplu, prin genotipare) sau era cunoscut anterior ca fiind MR, ranolazina poate fi utilizată cu precauție la acești pacienți, în cazul în care prezintă o combinație a mai multor factori de risc dintre cei prezentați mai sus.

Prelungirea intervalului QT: În funcție de doză, ranolazina blochează  $I_{Kr}$  și prelungeste intervalul QTc. O analiză populațională a datelor combinate de la pacienți și de la voluntari sănătoși a demonstrat că panta graficului QTc în funcție de concentrația plasmatică a fost estimată la 2,4 msec la 1000 ng/ml, ceea ce echivalează aproximativ cu o creștere de 2 - 7 msec peste intervalul concentrației plasmatică a ranolazinei în doză de 500 până la 1000 mg de două ori pe zi. Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție când tratăm pacienți cu antecedente congenitale sau familiale de sindrom de QT lung, la pacienți cu o prelungire a intervalului QT dobândită cunoscută și la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc (vezi și pct. 4.5).

Interacțiuni medicamentoase: Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 este de așteptat să ducă la lipsa eficacității. Ranolazina nu trebuie utilizată la pacienți tratați cu inductori ai CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: Funcția renală scade odată cu vârsta și de aceea este important să controlăm funcția renală la intervale regulate în timpul tratamentului cu ranolazină (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.2).

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat cu eliberare prelungită, adică practic “nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efecte ale altor medicamente asupra ranolazinei

Inhibitori ai CYP3A4 sau ai gp-P: Ranolazina este un substrat al citocromului CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 cresc concentrația plasmatică de ranolazină. De asemenea, potențialul apariției evenimentelor adverse în funcție de doză (de exemplu: greață, amețeală) poate crește odată cu creșterea concentrațiilor plasmatică. Tratamentul concomitent cu ketoconazol 200 mg de două ori pe zi a condus la creșterea ASC a ranolazinei de 3,0– până la de 3,9 ori în timpul tratamentului cu ranolazină.

Este contraindicată asocierea ranolazinei cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) (vezi pct. 4.3).

Sucul de grepfruit este, de asemenea, un inhibitor potent al CYP3A4.

Diltiazem (180 până la 360 mg o dată pe zi), un inhibitor potent moderat al CYP3A4, produce creșteri dependente de doză ale concentrației medii constante a ranolazinei de 1,5 până la 2,4 ori. Se recomandă o stabilire atentă a dozei de ranolazină la pacienții tratați cu diltiazem și alți inhibitori moderat potenți ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicină, fluconazol). Este posibil să fie necesară reducerea dozei de ranolazină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Ranolazina este un substrat pentru gp-P. Inhibitorii gp-P (de exemplu: ciclosporină, verapamil) cresc concentrațiile plasmatiche de ranolazină. Verapamil (120 mg de trei ori pe zi) crește concentrația constantă de ranolazină de 2,2 ori. Se recomandă o stabilire atentă a dozei de ranolazină la pacienții tratați cu inhibitori ai gp-P. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de ranolazină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai CYP3A4: Rifampicina (600 mg o dată pe zi) scade concentrația constantă de ranolazină cu aproximativ 95%. Trebuie evitată inițierea tratamentului cu ranolazină în timpul administrării inductorilor CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare) (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2D6: Ranolazina este metabolizată parțial de către CYP2D6; prin urmare, inhibitorii acestei enzime pot crește concentrațiile plasmatiche de ranolazină. Inhibitorul potent al CYP2D6, paroxetina, în doză de 20 mg o dată pe zi, a crescut concentrația plasmatică constantă de ranolazină în doză de 1000 mg de două ori pe zi în medie de 1,2 ori. Nu este necesară nici o ajustare a dozei. La o doză de 500 mg de două ori pe zi, administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP2D6 poate avea drept rezultat o creștere a ASC a ranolazinei de aproximativ 62%.

Efectele ranolazinei asupra altor medicamente: Ranolazina este un inhibitor moderat-potent al gp-P și un inhibitor slab al CYP3A4, putând crește concentrația plasmatică substratelor gp-P sau CYP3A4. Distribuția tisulară a medicamentelor transportate de gp-P poate fi crescută.

Deoarece ranolazina poate determina creșterea concentrației plasmatiche a medicamentelor ce reprezintă substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu, simvastatina, lovastatina) și a medicamentelor ce reprezintă substraturi CYP3A4 și cu indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus) poate fi necesară ajustarea dozelor din aceste medicamente.

Datele disponibile sugerează că ranolazina este un inhibitor slab al CYP2D6. Ranolazina în doză de 750 mg administrate de două ori pe zi crește concentrația plasmatică de metoprolol de 1,8 ori. Ca urmare, expunerea la metoprolol sau alte substraturi ale CYP2D6 (de exemplu, propafenona și flecainida sau, într-o măsură mai mică la antidepressive triciclice și antipsihotice) poate fi crescută în timpul administrării concomitente cu ranolazină și pot fi necesare doze mai mici din aceste medicamente.

Nu a fost evaluat potențialul inhibării CYP2B6. Se recomandă precauție în cursul administrării concomitente cu substraturi ale CYP2B6 (de exemplu: bupropionă, efavirenz, ciclofosamidă).

Digoxină: S-a raportat o creștere a concentrației plasmatiche de digoxină în medie de 1,5 ori când se administrează concomitent cu ranolazina. De aceea, concentrația plasmatică a digoxinei trebuie monitorizată de la inițierea până la terminarea tratamentului cu ranolazină.

Simvastatină: Metabolizarea și clearance-ul simvastatinei sunt dependente în mare măsură de CYP3A4. Ranolazina în doză de 1000 mg administrată de două ori pe zi crește concentrația plasmatică a simvastatinei

lactonei, a acidului simvastatinic de aproximativ 2 ori. Rabdomioliza a fost asociată cu doze mari de simvastatină și cazuri de rabdomioliză au fost observate în experiența de după punerea pe piață la pacienții cărora li s-au administrat ranolazină și simvastatină. Trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg o dată pe zi la pacienții la care se administrează ranolazină în orice doză.

Atorvastatină: Ranolazina în doză de 1000 mg administrată de două ori pe zi a crescut  $C_{max}$  și ASC ale atorvastatinei 80 mg, o dată pe zi, de 1,4 și respectiv, 1,3 ori și a modificat  $C_{max}$  și ASC ale metaboliților atorvastatinei în proporție de mai puțin de 35%. Limitarea dozei de atorvastatină și o monitorizare clinică adecvată pot fi luate în considerare atunci când se administrează ranolazina.

Limitarea dozei altor statine, metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu, lovastatină), poate fi luată în considerare atunci când se administrează ranolazina.

Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus: creșterea concentrației plasmatice a tacrolimus, un substrat al CYP3A4 a fost observată la pacienți după administrarea ranolazinei. În cazul co-administrării se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus. Acest lucru este recomandat și pentru alte medicamente ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și au un indice terapeutic mic (de exemplu, ciclosporina, sirolimus, everolimus).

Medicamente transportate de cationi organici Transporter-2 (OCT2): Expunerea plasmatică de metformin (1000 mg de două ori pe zi) a crescut de 1,4 și 1,8 ori la subiecții cu diabet zaharat tip 2 în cazul administrării concomitente cu ranolazină 500 mg și respectiv, 1000 mg de două ori pe zi. Expunerea altor substraturi OCT2, incluzând dar fără a se limita la pindolol și vareniclină, poate fi redusă în mod similar.

Teoretic, există un risc ca tratamentul concomitent al ranolazinei cu alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc, să dea naștere unei interacțiuni farmacodinamice și să crească riscul posibil de aritmii ventriculare. Exemple de astfel de medicamente includ anumite antihistaminice (de exemplu, terfenadina, astemizolul, mizolastina), anumite antiaritmice (de exemplu, chinidina, disopiramida, procainamida), eritromicina și antidepresivele triciclice (de exemplu, imipramina, doxepina, amitriptilina).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina: Există date limitate privind utilizarea ranolazinei la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate embrionară (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Ranolazina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă ranolazina este excretată prin laptele matern la om. Datele farmacodinamice/toxicologice existente obținute la șobolani au evidențiat excreția ranolazinei în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Riscul nu poate fi exclus pentru copilul alăptat. Ranolazina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea: La animale, studiile cu privire la funcția de reproducere au evidențiat lipsa efectelor adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște efectul ranolazinei asupra fertilității la om.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele ranolazinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ranolazina poate produce amețeală, vedere încețoșată, diplopie, stare de confuzie, coordonare anormală și halucinații (vezi pct. 4.8), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

La pacienții tratați cu ranolazină, reacțiile adverse sunt, în general, ușoare spre moderate ca severitate și apar adesea în primele două săptămâni de tratament. Acestea au fost raportate în cadrul programului de dezvoltare clinică de fază 3, care a inclus un număr total de 1030 pacienți cu angină cronică tratați cu ranolazină.

Evenimentele adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratament sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări metabolice și de nutriție

*Mai puțin frecvente:* anorexie, scăderea apetitului alimentar, deshidratare.

*Rare:* hiponatremie

#### Tulburări psihice

*Mai puțin frecvente:* anxietate, insomnie, stare confuzională, halucinații.

*Rare:* dezorientare.

#### Tulburări ale sistemului nervos

*Frecvente:* amețeală, cefalee.

*Mai puțin frecvente:* letargie, sincopă, hipoestezie, somnolență, tremor, amețeală posturală, parestezie.

*Rare:* amnezie, nivel scăzut de conștiență, pierderea conștienței, coordonare anormală, tulburări de mers, parosmie.

*Cu frecvență necunoscută:* mioclonie.

#### Tulburări oculare

*Mai puțin frecvente:* vedere încețoșată, tulburări de vedere, diplopie.

#### Tulburări acustice și vestibulare

*Mai puțin frecvente:* vertij, tinitus.

*Rare:* deteriorarea auzului.

#### Tulburări vasculare

*Mai puțin frecvente:* bufeuri, hipotensiune arterială

*Rare:* extremități reci, hipotensiune arterială ortostatică.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

*Mai puțin frecvente:* dispnee, tuse, epistaxis.

*Rare:* durere în gât.

#### Tulburări gastro-intestinale

*Frecvente:* constipație, vărsături, greață.

*Mai puțin frecvente:* durere abdominală, uscăciunea mucoasei bucale, dispepsie, flatulență, disconfort gastric.

*Rare:* pancreatită, duodenită erozivă, hipoestezie orală.

#### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Mai puțin frecvente:* prurit, hiperhidroză.

*Rare:* angioedem, dermatită alergică, urticarie, transpirații reci, erupție cutanată tranzitorie

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

*Mai puțin frecvente:* extremități dureroase, crampe musculare, tumefacție articulară, slăbiciune musculară.

### Tulburări renale și ale căilor urinare

*Mai puțin frecvente:* disurie, hematurie, cromaturie.

*Rare:* insuficiență renală acută, retenție urinară.

### Tulburări ale aparatului genital și sânului

*Rare:* disfuncție erectilă.

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente:* astenie.

*Mai puțin frecvente:* fatigabilitate, edeme periferice.

### Investigații

*Mai puțin frecvente:* creatininemie crescută, uree sanguină crescută, interval corectat QT prelungit, număr crescut de plachete sanguine sau de leucocite, scădere în greutate.

*Rare:* valori serice crescute ale enzimelor hepatice.

Profilul evenimentelor adverse a fost, în general, similar cu cel din studiul MERLIN-TIMI 36. În acest studiu efectuat pe termen lung, a fost raportată, de asemenea, insuficiență renală acută cu o incidență mai mică de 1% la pacienții tratați cu placebo și la pacienții tratați cu ranolazină. Evaluările făcute la pacienții considerați a avea un risc mai mare de evenimente adverse când sunt tratați cu alte medicamente antianginoase, de exemplu pacienți cu diabet zaharat, insuficiență cardiacă clasa I și II sau boală obstructivă a căilor respiratorii, au confirmat că aceste condiții nu s-au asociat cu creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale incidenței evenimentelor adverse.

A fost observată o incidență crescută a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu ranolazină în studiul RIVER-PCI (vezi pct. 5.1), unde pacienților cu revascularizare incompletă post-PCI li s-au administrat ranolazină până la 1000 mg de 2 ori pe zi sau placebo pentru aproximativ 70 săptămâni. În acest studiu, a existat o rată mai mare de raportare pentru insuficiență cardiacă congestivă în grupul cu ranolazină (2,2% față de 1,0% în grupul placebo). De asemenea, accidentul ischemic tranzitoriu a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ranolazină 1000 mg de 2 ori pe zi comparativ cu placebo (1,0% față de 0,2%, respectiv); cu toate acestea, incidența accidentului vascular cerebral a fost similară între grupurile de tratament (ranolazină 1,7% față de placebo 1,5%).

**Vârstnici, insuficiență renală și greutate corporală scăzută:** În general, evenimentele adverse au apărut mai frecvent printre pacienții vârstnici și printre cei cu insuficiență renală. Totuși, tipurile de evenimente apărute la aceste subgrupuri au fost similare cu cele observate la populația generală. Dintre cele mai frecvent raportate, următoarele evenimente au apărut mai frecvent cu ranolazină (frecvențe corectate față de placebo) la vârstnici ( $\geq 75$  de ani) decât la pacienții mai tineri ( $< 75$  de ani): constipație (8% comparativ cu 5%), greață (6% comparativ cu 3%), hipotensiune arterială (5% comparativ cu 1%) și vărsături (4% comparativ cu 1%).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei  $\geq 30$ –80 ml/min) comparativ cu cei cu funcție renală normală (clearance al creatininei  $> 80$  ml/min), cele mai frecvent raportate evenimente și frecvențele corectate față de placebo au inclus: constipație (8% comparativ cu 4%), amețeală (7% comparativ cu 5%) și greață (4% comparativ cu 2%).

În general, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate la pacienții cu greutate corporală scăzută ( $< 60$  kg) au fost similare cu cele raportate la pacienții cu greutate mai mare ( $> 60$  kg); totuși, frecvențele

corectate față de placebo ale următoarelor evenimente adverse frecvente au fost mai mari la cei cu greutate corporală scăzută decât la cei cu greutate mai mare: greață (14% comparativ cu 2%), vărsături (6% comparativ cu 1%) și hipotensiune arterială (4% comparativ cu 2%).

Rezultate de laborator: S-au observat creșteri mici, reversibile, ne semnificative clinic ale valorilor creatininei serice la subiecți sănătoși și la pacienți tratați cu ranolazină. Nu a existat toxicitate renală în relație cu aceste rezultate. Un studiu al funcției renale la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere a clearance-ului creatininei, fără nicio modificare a ratei filtrării glomerulare, în concordanță cu inhibarea secreției tubulare a creatininei.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478 – RO  
e-mail: adr@anm.ro  
Website: www.anm.ro

#### **4.9 Supradozaj**

Într-un studiu al tolerabilității dozelor orale mari la pacienții cu angină pectorală, incidența evenimentelor adverse precum, amețeli, grețuri și vărsături, a crescut dependent de doză. Într-un studiu al supradozei administrate intravenos la voluntari sănătoși, în plus față de aceste reacții adverse s-au observat diplopie, letargie și sincopă. În caz de supradozaj, pacientul trebuie să fie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Deoarece aproximativ 62% din ranolazină este legată de proteinele plasmatiche, este puțin probabil clearance-ul complet prin hemodializă.

În experiența de după punerea pe piață au existat raportări de supradozaj intenționat cu ranolazină, ca atare sau în asociere cu alte medicamente, cu evoluție letală.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB18.

Mecanism de acțiune: Mecanismul de acțiune al ranolazinei este în mare măsură necunoscut. Ranolazina poate avea unele efecte antianginoase prin inhibarea curentului tardiv de sodiu din celulele cardiace. Aceasta reduce acumularea intracelulară de sodiu și, ca urmare, scade supraîncărcarea intracelulară cu calciu. Ranolazina, prin acțiunea sa de scădere a curentului tardiv de sodiu, se consideră că reduce acest dezechilibru ionic intracelular din timpul ischemiei. Se așteaptă ca această reducere a supraîncărcării intracelulare cu calciu să îmbunătățească relaxarea miocardică și, ca urmare, să scadă rigiditatea diastolică a ventriculului stâng. Evidența clinică a inhibării curentului tardiv de sodiu prin ranolazină este dată de scurtarea considerabilă a intervalului QTc și de o îmbunătățire a relaxării diastolice într-un studiu deschis la 5 pacienți cu sindrom de interval QT lung (LQT3 având mutația genetică SCN5A ΔKPQ).



Aceste efecte nu depind de schimbările frecvenței cardiace, ale tensiunii arteriale sau de vasodilatație.

### Efecte farmacodinamice

Efecte hemodinamice: în cadrul unor studii controlate au fost observate scăderi minime ale frecvenței cardiace medii (< 2 bătăi pe minut) și ale tensiunii sistolice medii (< 3 mm Hg) la pacienți tratați fie numai cu ranolazină, fie în asociere cu alte medicamente antianginoase.

Efecte electrocardiografice: La unii pacienți tratați cu ranolazină au fost observate creșteri ale intervalului QTc legate de doză și de concentrația plasmatică (aproximativ 6 msec la 1000 mg de două ori pe zi), reduceri ale amplitudinii undei T și, în unele cazuri, unde T crestate. Se crede că aceste efecte ale ranolazinei asupra traseului electrocardiogrammei rezultă din inhibarea curentului de potasiu rapid rectificat, care prelungește potențialul de acțiune ventricular, și din inhibarea curentului tardiv de sodiu, care scurtează potențialul de acțiune ventricular. O analiză populațională a datelor combinate de la 1308 pacienți și voluntari sănătoși a demonstrat o creștere mică a QTc de la valoarea de bază de 2,4 msec per 1000 ng/ml concentrație plasmatică de ranolazină. Această valoare este în conformitate cu datele provenind din studii clinice pivot, unde, modificările medii față de valoarea de bază a QTcF (cu corecție Fridericia) după doze de 500 și 750 mg de două ori pe zi au fost de 1-9, respectiv de 4,9 msec. Panta a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă clinic.

Rezultatele unui studiu larg privind mortalitatea (MERLIN-TIMI 36) la 6560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, au arătat că nu există diferențe între ranolazină și placebo în ceea ce privește riscul mortalității generale (riscul relativ ranolazină: placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazină: placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor cardiace documentate (3,0% comparativ cu 3,1%).

Nu s-au observat efecte proaritmice la 3162 pacienți tratați cu ranolazină în urma monitorizării Holter timp de 7 zile în cadrul studiului MERLIN-TIMI 36. S-a înregistrat o incidență semnificativ mai mică a aritmiilor la pacienți tratați cu ranolazină (80%) comparativ cu placebo (87%), incluzând tahicardia ventriculară  $\geq 8$  bătăi (5% comparativ cu 8%).

Eficacitate și siguranță clinică: Studiile clinice au demonstrat că eficacitatea și siguranța utilizării ranolazinei în tratamentul pacienților cu angină pectorală cronică, atât în monoterapie, cât și în cazul în care beneficiile administrării altor medicamente antianginoase au fost sub nivelul optim.

În cadrul studiului pivot, CARISA, s-a adăugat ranolazină la tratamentul cu atenolol 50 mg o dată pe zi, amlodipină 5 mg o dată pe zi sau diltiazem 180 mg o dată pe zi. Au fost aleși aleator opt sute douăzeci și trei pacienți (23% femei) pentru a li se administra timp de 12 săptămâni tratament cu ranolazină 750 mg de două ori pe zi, 1000 mg de două ori pe zi sau placebo. Ranolazina a demonstrat o eficacitate mai mare decât placebo în prelungirea timpului de efort fizic la concentrația plasmatică minimă la 12 săptămâni pentru ambele doze studiate, atunci când a fost utilizat ca tratament adjuvant. Totuși, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește durata efortului în cazul celor două doze (24 de secunde comparativ cu placebo  $p \leq 0,03$ ).

Administrarea ranolazinei a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de anginoase pe săptămână și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă, comparativ cu placebo. În timpul tratamentului nu s-a dezvoltat toleranță la ranolazină și nu s-a observat o creștere de rebound a crizelor anginoase în urma întreruperii bruște a tratamentului. Îmbunătățirea duratei efortului la femei a reprezentat aproximativ 33% din îmbunătățirea duratei efortului la bărbați, la o doză de 1000 mg de două ori pe zi. Totuși, s-au înregistrat reduceri similare ale frecvenței crizelor anginoase și ale consumului de nitroglicerină la femei și la bărbați. Datorită legăturii dintre doză și reacțiile adverse și a eficacității similare obținute la administrarea de 750 mg și 1000 mg de două ori pe zi, se recomandă o doză maximă de 750 mg zilnic.

Într-un al doilea studiu, ERICA, s-a adăugat ranolazina la tratamentul cu amlodipină 10 mg o dată pe zi (doza maximă indicată în prospect). Au fost aleși aleator cinci sute șazeci și cinci pacienți pentru a li se administra o doză inițială de 500 mg ranolazina de două ori pe zi sau placebo timp de o săptămână, urmată de o perioadă de 6 săptămâni de tratament cu ranolazina 1000 mg de două ori pe zi sau placebo, în plus față de tratamentul concomitent cu amlodipină 10 mg o dată pe zi. 45% din populația studiată a primit în plus și nitrați cu acțiune prelungită. Administrarea ranolazinei a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de atacuri anginoase pe săptămână ( $p = 0,028$ ) și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă ( $p = 0,014$ ), în comparație cu lotul placebo. Atât numărul mediu de atacuri anginoase, cât și numărul de comprimate de nitroglicerină consumate au scăzut cu aproximativ unu pe săptămână.

În cadrul studiului principal de stabilire a dozei, MARISA, ranolazina a fost folosită în monoterapie. Au fost aleși aleator o sută nouăzeci și unu pacienți în vederea tratamentului cu ranolazina 500 mg de două ori pe zi, 1000 mg de două ori pe zi, 1500 mg de două ori pe zi și combinat cu placebo, fiecare pentru o săptămână, într-un studiu încrucișat. Ranolazina a fost semnificativ superior față de placebo în prelungirea duratei efortului, a timpului scurs până la apariția anginei și a timpului scurs până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST pentru toate dozele studiate, observându-se o relație între doză și răspuns. Îmbunătățirea duratei efortului a fost semnificativă statistic în comparație cu placebo pentru toate cele trei doze de ranolazina, de la 24 de secunde la 500 mg de două ori pe zi la 46 secunde la 1500 mg de două ori pe zi, indicând o relație doză-răspuns. În cadrul acestui studiu, cea mai lungă durată a efortului s-a înregistrat la grupul cărui i s-a administrat 1500 mg; totuși, deoarece incidența reacțiilor adverse a înregistrat o creștere disproporționată, efectul administrării dozei de 1500 mg nu a mai fost studiat.

În cadrul unui studiu extins (MERLIN-TIMI 36) la 6560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, nu a existat nici o diferență între riscul de mortalitate indiferent de cauză (riscul relativ ranolazina: placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazina: placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor simptomatice documentate (3,0% comparativ cu 3,1%) dintre ranolazina și placebo, atunci când s-a adăugat la terapia standard (incluzând beta-blocante, blocante ale canalului de calciu, nitrați, antiagregante plachetare, medicamente hipolipemice și inhibitori ai ECA). Aproximativ jumătate din pacienții din cadrul studiului MERLIN-TIMI 36 au prezentat angină pectorală în antecedente. Rezultatele indică faptul că durata efortului a fost cu 31 secunde mai mare la pacienții tratați cu ranolazina față de placebo ( $p = 0,002$ ). Chestionarul Seattle privind angina pectorală a indicat efecte semnificative asupra mai multor parametri, inclusiv frecvența anginei ( $p < 0,001$ ), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În studiile clinice controlate, populația non-caucaziană a fost inclusă într-o mică proporție; prin urmare, nu au putut fi trase concluzii în ceea ce privește efectul și siguranța la non-caucazieni.

Într-un studiu de fază 3, dublu-orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente (RIVER-PCI), la 2604 pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani, cu antecedente de angină pectorală cronică și revascularizare incompletă după o intervenție coronariană percutanată (PCI), pacienților le-a fost crescută doza până la 1000 mg de 2 ori pe zi (doza nu este aprobată în RCP-ul actual). Nu a apărut nicio diferență semnificativă în obiectivul primar compozit (timpul până la prima apariție a revascularizării secundară ischemiei sau spitalizării fără revascularizare secundară ischemiei) în grupul ranolazina (26,2%) comparativ cu grupul placebo (28,3%), grad de pericolozitate 0,95, 95% CI 0,82-1,10  $p = 0,48$ . Riscul mortalității de orice cauză, decesele de cauză cardiovasculară sau evenimentele adverse cardiovasculare majore (MACE) și spitalizarea în urma instalării insuficienței cardiace au fost similare între grupurile de tratament din populația totală; cu toate acestea, MACE au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani tratați cu ranolazina, comparativ cu placebo (17,0% față de 11,3%, respectiv); în plus, a existat o creștere numerică a mortalității de orice cauză la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani (9,2% față de 5,1%,  $p=0,074$ ).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală de ranolazină, concentrația plasmatică maximă ( $C_{\max}$ ) este atinsă în mod obișnuit între 2 și 6 ore de la administrare. Starea de echilibru este realizată, în general, în decurs de 3 zile de administrare a dozei de două ori pe zi.

Absorbție: Valoarea medie a biodisponibilității absolute a ranolazinei după administrarea orală a comprimatelor de ranolazină cu eliberare imediată este cuprinsă între 35–50%, cu mari variații inter-individuale. Expunerea la ranolazină crește mai mult decât proporțional cu doza. S-a înregistrat o creștere de 2,5 până la de 3 ori a ASC la starea de echilibru, deoarece doza a fost mărită de la 500 mg la 1000 mg de două ori pe zi. În cadrul unui studiu farmacocinetic la voluntari sănătoși,  $C_{\max}$  la starea de echilibru, a fost, în medie, de aproximativ 1770 (DS 1040) ng/ml și  $ASC_{0-12}$  la starea de echilibru, a fost, în medie, de 13700 (DS 8290) ng x h/ml după o doză de 500 mg de două ori pe zi. Alimentația nu a afectat viteza și mărimea absorbției de ranolazină.

Distribuție: Aproximativ 62% din ranolazină este legată de proteinele plasmatiche, în special de alfa-1 acid glicoproteină și în proporție mică de albumină. La starea de echilibru, volumul mediu de distribuție ( $V_{ss}$ ) este de aproximativ 180 l.

Eliminare : Ranolazina este eliminată în principal prin metabolizare. Mai puțin de 5% din doză este excretată nemodificată prin urină și fecale. După administrarea orală a unei singure doze de 500 mg de [ $^{14}$ C]-ranolazină la subiecți sănătoși, 73% din radioactivitate s-a regăsit în urină și 25% în fecale. Clearance-ul ranolazinei este dependent de doză, scăzând o dată cu creșterea dozei.

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 2–3 ore după administrarea intravenoasă. La starea de echilibru, după administrarea orală de ranolazină, timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 7 ore, datorită eliminării limitate de viteza absorbției.

Biotransformare: Ranolazina este metabolizată rapid și în proporție mare. La adulții tineri sănătoși, ranolazina reprezintă aproximativ 13% din radioactivitatea plasmatică după o singură doză orală de 500 mg de [ $^{14}$ C]-ranolazină. A fost identificat un număr mare de metaboliți în plasma umană (47 de metaboliți), în urină (> 100 de metaboliți) și în fecale (25 de metaboliți). Au fost identificate 14 căi principale, dintre care O-demetilarea și N-dezalchilarea sunt cele mai importante. Studiile *in vitro* folosind microzomi hepatici umani indică faptul că ranolazina este metabolizată în primul rând de către CYP3A4, dar, de asemenea, și de CYP2D6. La o doză de 500 mg de două ori pe zi, subiecții fără activitate a CYP2D6 (metabolizatori lenți, ML) au prezentat ASC cu 62% mai mare decât subiecții cu capacitate rapidă de metabolizare CYP2D6 (metabolizatori rapizi, MR). Diferența corespunzătoare la o doză de 1000 mg de două ori pe zi a fost de 25%.

### Grupuri speciale

Influența diferiților factori asupra farmacocineticii ranolazinei a fost evaluată printr-un studiu farmacocinetic populațional la 928 pacienți cu angină pectorală și subiecți sănătoși.

Influența sexului: Sexul nu are nicio influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici.

Pacienți vârstnici: Vârsta nu are nicio influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici. Totuși, persoanele vârstnice pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită scăderii funcției renale legate de vârstă.

Greutatea corporală: Comparativ cu subiecții care cântăresc 70 kg, s-a estimat că expunerea a fost de aproximativ 1,4 ori mai mare la subiecții care cântăresc 40 kg.

ICC: S-a estimat că ICC NYHA Clasa III și IV au prezentat concentrații plasmatiche de 1,3 ori mai mari.

Insuficiență renală: În cadrul unui studiu de evaluare a influenței funcției renale asupra farmacocineticii ranolazinei, ASC a ranolazinei a fost în medie de 1,7 până la de 2 ori mai mare la 12 subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. A existat o mare variabilitate inter-individuală a ASC la subiecții cu insuficiență renală. ASC a metabolizilor a crescut o dată cu scăderea funcției renale. ASC a metabolitului farmacologic activ al ranolazinei a crescut de 5 ori la pacienții cu insuficiență renală severă.

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, s-a estimat o creștere de 1,2 ori a expunerii la ranolazină la subiecții cu insuficiență moderată (clearance al creatininei 40 ml/min). La subiecții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 10–30 ml/min), s-a estimat o creștere a expunerii la ranolazină de 1,3–1,8 ori.

Influența dializei asupra farmacocineticii ranolazinei nu a fost evaluată.

Insuficiență hepatică: Farmacocinetica ranolazinei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu există date la pacienți cu insuficiență hepatică severă. ASC a ranolazinei nu a fost afectată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, dar a crescut de 1,8 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prelungirea QT a fost mult mai pronunțată la acești pacienți.

Copii și adolescenți: Parametrii farmacocinetici ai ranolazinei nu au fost studiați la copii și adolescenți (< 18 ani).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor clinice nu s-au observat reacții adverse, dar au fost înregistrate la animale, la concentrații similare cu expunerea clinică, după cum urmează: ranolazina s-a asociat cu convulsii și a crescut mortalitatea la șobolani și câini la concentrații plasmatiche de aproximativ 3 ori mai mari decât doza clinică maximă propusă. Studiile de toxicitate cronică la șobolani au indicat faptul că tratamentul s-a asociat cu modificări adrenergice la expuneri ușor mai mari decât cele observate la pacienți. Acest efect este asociat cu concentrații plasmatiche crescute de colesterol. Nu au fost identificate modificări similare la om; de asemenea, nu s-a observat niciun efect asupra axei cortico-suprarenaliene.

În studiile pe termen lung de carcinogenitate, la doze de ranolazină de până la 50 mg/kg și zi (150 mg/m<sup>2</sup> și zi) la șoareci și 150 mg/kg și zi (900 mg/m<sup>2</sup> și zi) la șobolani, nu s-au înregistrat creșteri relevante ale incidenței nici unui tip de tumoră. Aceste doze sunt echivalente cu de 0,1, respectiv de 0,8 ori doza maximă recomandată la om de 2 grame calculată în mg/m<sup>2</sup>, reprezentând doza maximă tolerată la aceste specii. La masculii și femelele de șobolan, administrarea orală de ranolazină, care a produs expuneri (ASC) de 3,6 ori, respectiv 6,6 ori mai mari decât se aștepta la om, nu a avut efecte asupra fertilității.

Au fost efectuate studii de toxicitate embrio-fetală la șobolani și iepuri: nu au fost observate efecte la feteșii de iepure atunci când mamele au fost expuse la concentrații plasmatiche (ASC) de ranolazină similare cu cele așteptate la om. La șobolani, nu au fost observate efecte asupra feteșilor atunci când mamele au fost expuse la niveluri de două ori mai mari (ASC) decât cele preconizate la om, în timp ce greutatea fetală scăzută și osificarea redusă au fost observate atunci când mamele au fost expuse la concentrații de 7,5 ori mai mari decât la oameni. Mortalitatea post-natală a puilor nu a fost înregistrată atunci când expunerea mamelor care alăptează a fost de 1,3 ori mai mare decât cea estimată la om, în timp ce, la expunerea de 3

ori mai mare, a fost înregistrată mortalitate post-natală, concomitent cu evidențierea excreției de ranolazină în laptele de șobolan. Nu au fost observate reacții adverse la șobolanii nou-născuți la niveluri de expunere similare cu cele observate la oameni.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu:*

Celuloză microcristalină tip 101 (E 460)  
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)  
Hidroxid de sodiu (E 524)  
Hipromeloză E50 (E 464)  
Stearat de magneziu (E 470b)

*Film AquaPolish P white 014.58C*

Hipromeloză E5 și E15 (E 464)  
Hydroxipropilceluloză (E 463)  
Macrogol 8000 (E 1521)  
Dioxid de titan (E 171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din PVC-PVDC/Al cu 30, 60 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr.1  
707410, Iași  
România

**8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14578/2022/01-03  
14579/2022/01-03  
14580/2022/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023