

**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 vômitos), 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 ( $\leq 60$  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 ter 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 ( $\leq 60$  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 ter 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 em substratos do CYP3A4 sensíveis (ex., sinvastatina, 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 rabdomiólise foi associada a doses elevadas de sinvastatina e foram observados casos de rabdomiólise 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 do tratamento concomitante com ranolazina e outros fármacos que se saiba prolongarem o intervalo QT<sub>c</sub> 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 subcutâneos

*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%, respetivamente); 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 ( $\geq 75$  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  $\geq 30$ –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 ( $\leq 60$  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 iônicos 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 ΔKPQ).

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  $\geq 18$  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 objetivo 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  $\geq 75$  anos tratados com ranolazina em comparação com placebo (17,0% vs 11,3%, respetivamente); adicionalmente verificou-se um aumento numérico na mortalidade por todas as causas em doentes com  $\geq 75$  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 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 microssomas 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 suprarenais 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 suprarenal cortical em seres humanos.

Em estudos de carcinogenicidade de longa duração de ranolazina em dosagens até 50 mg/kg/dia (150 mg/m<sup>2</sup>/dia), realizados em ratinhos, e de 150 mg/kg/dia (900 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>, 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, respetivamente, 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 libertação 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**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ranexa 500 mg comprimidos de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 mg de ranolazina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

Comprimido oval cor-de-laranja claro, com 500 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 vômitos), 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 ( $\leq 60$  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 ter 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 ( $\leq 60$  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 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  $I_{K_r}$  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 ter 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 de substratos do CYP3A4 sensíveis (ex., sinvastatina, 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 rabdomiólise foi associada a doses elevadas de sinvastatina e foram observados casos de rabdomiólise 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 do tratamento concomitante com ranolazina e outros fármacos que se saiba prolongarem o intervalo QT<sub>c</sub> 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.

Desconhecido: 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 subcutâneos

*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%, respetivamente); 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 ( $\geq 75$  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  $\geq 30$ –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 ( $\leq 60$  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 iônicos 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 ΔKPQ).

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  $\geq 18$  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 objetivo 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  $\geq 75$  anos tratados com ranolazina em comparação com placebo (17,0% vs 11,3%, respetivamente); adicionalmente verificou-se um aumento numérico na mortalidade por todas as causas em doentes com  $\geq 75$  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 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 ( $V_{ec}$ ) 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 microssomas 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 suprarenais 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 suprarenal cortical em seres humanos.

Em estudos de carcinogenicidade de longa duração de ranolazina em dosagens até 50 mg/kg/dia (150 mg/m<sup>2</sup>/dia), realizados em ratinhos, e de 150 mg/kg/dia (900 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>, 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, respetivamente, 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 500 mg:

Macrogol

Álcool polivinílico – parcialmente hidrolizada

Óxido amarelo de Ferro (E172)

Óxido vermelho de Ferro (E172)

Talco

### **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/1/08/462/003 60 comprimidos embalados em blisters  
EU/1/08/462/004 60 comprimidos em frasco  
EU/1/08/462/009 30 comprimidos embalados em blisters  
EU/1/08/462/010 100 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**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ranexa 750 mg comprimidos de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 750 mg de ranolazina.

Excipientes: Cada comprimido contém 0,04 mg do corante azo E102 e 12,0 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

Comprimido oval verde claro, com 750 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 ( $\leq 60$  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 ter 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 ( $\leq 60$  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 ter 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).

Lactose: Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou problemas de absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Agente corante do grupo azo E102: Este medicamento contém o agente corante do grupo azo E102, que pode causar reações alérgicas.

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, hiperico) (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 de substratos do CYP3A4 sensíveis (ex., sinvastatina, 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 rabdomiólise foi associada a doses elevadas de sinvastatina e foram observados casos de rabdomiólise 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<sub>c</sub> 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 embaçada, 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 subcutâneos

*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%, respetivamente); 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 ( $\geq 75$  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 vómitos (4% face a 1%).

Nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (*clearance* da creatinina  $\geq 30$ –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 ( $\leq 60$  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%), vómitos (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 vómitos 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 iônicos 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 ΔKPQ).

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  $\geq 18$  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 objetivo 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  $\geq 75$  anos tratados com ranolazina em comparação com placebo (17,0% vs 11,3%, respetivamente); adicionalmente verificou-se um aumento numérico na mortalidade por todas as causas em doentes com  $\geq 75$  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 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 ( $V_{e,e}$ ) 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 suprarenais 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 suprarenal cortical em seres humanos.

Em estudos de carcinogenicidade de longa duração de ranolazina em dosagens até 50 mg/kg/dia (150 mg/m<sup>2</sup>/dia), realizados em ratinhos, e de 150 mg/kg/dia (900 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>, 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, respetivamente, 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 libertação 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 750 mg:

Triacetina

Lactose mono-hidratada

Azul nº 1/ Laca de Alumínio Azul Brilhante (E133) e Amarelo nº 5/Laca de Alumínio de tartarazina (E102)

### **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/1/08/462/005 60 comprimidos embalados em blisters  
EU/1/08/462/006 60 comprimidos em frasco  
EU/1/08/462/011 30 comprimidos embalados em blisters  
EU/1/08/462/012 100 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**

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



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E USO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Alemanha

ou

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Alemanha

O folheto informativo do medicamento deve mencionar o nome e a morada do fabricante responsável pela libertação do lote.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E USO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Directiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal Europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve executar as atividades de farmacovigilância necessárias e as intervenções detalhadas no Módulo 1.8.2 do PGR da autorização de introdução no mercado bem como as subsequentes actualizações acordados do PGR.

Uma actualização do PGR deve ser submetido a cada três anos.

Quando a apresentação de um RPS e a actualização de um PGR coincidirem, estes devem ser submetidos em simultâneo.

Adicionalmente, o PGR deverá ser apresentado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que houver uma alteração no sistema de gestão de risco, especialmente quando o resultado de novas informações possa originar uma mudança significativa no perfil de benefício/risco ou como resultado de etapa importante (farmacovigilância ou minimização de risco) a ser alcançado.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Embalagem exterior com blisters ou embalagem exterior com frasco de polietileno de alta densidade e rótulo do frasco.

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ranexa 375 mg comprimidos de liberação prolongada  
ranolazina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido de liberação prolongada contém 375 mg de ranolazina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos de liberação prolongada  
60 comprimidos de liberação prolongada  
100 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Engolir inteiro. Não mastigar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. 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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ranexa 375 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número}  
SN: {número}  
NN: {número}>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS**

Blisters de PVC/PVDC/Alumínio

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ranexa 375 mg comprimidos de liberação prolongada  
ranolazina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Menarini International O.L. S.A.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

Símbolo sol/lua

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Embalagem exterior com blisters ou embalagem exterior com frasco de polietileno de alta densidade e rótulo do frasco.

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ranexa 500 mg comprimidos de liberação prolongada  
ranolazina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido de liberação prolongada contém 500 mg de ranolazina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos de liberação prolongada  
60 comprimidos de liberação prolongada  
100 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Engolir inteiro. Não mastigar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/462/003 60 comprimidos embalados em blisters  
EU/1/08/462/004 60 comprimidos em frasco  
EU/1/08/462/009 30 comprimidos embalados em blisters  
EU/1/08/462/010 100 comprimidos embalados em blisters

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ranexa 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número}  
SN: {número}  
NN: {número}>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS**

Blisters de PVC/PVDC/Alumínio

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ranexa 500 mg comprimidos de liberação prolongada  
ranolazina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Menarini International O.L. S.A.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

Símbolo sol/lua

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Embalagem exterior com blisters ou embalagem exterior com frasco de polietileno de alta densidade e rótulo do frasco.

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ranexa 750 mg comprimidos de liberação prolongada  
ranolazina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido de liberação prolongada contém 750 mg de ranolazina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém o corante E102 e lactose; ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos de liberação prolongada  
60 comprimidos de liberação prolongada  
100 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Engolir inteiro. Não mastigar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/462/005 60 comprimidos embalados em blisters  
EU/1/08/462/006 60 comprimidos em frasco  
EU/1/08/462/011 30 comprimidos embalados em blisters  
EU/1/08/462/012 100 comprimidos embalados em blisters

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ranexa 750 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número}  
SN: {número}  
NN: {número}>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS**

Blisters de PVC/PVDC/Alumínio

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ranexa 750 mg comprimidos de liberação prolongada  
ranolazina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Menarini International O.L. S.A.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

Símbolo sol/lua

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Ranexa 375 mg comprimidos de libertação prolongada**  
**Ranexa 500 mg comprimidos de libertação prolongada**  
**Ranexa 750 mg comprimidos de libertação prolongada**  
ranolazina

**Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale como seu médico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ranexa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ranexa
3. Como tomar Ranexa
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ranexa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é RANEXA e para que é utilizado**

Ranexa é um medicamento, utilizado em combinação com outros medicamentos, para tratar a angina que é uma dor ou desconforto no peito que se sente em qualquer local da parte superior do corpo situada entre o pescoço e a zona superior do abdómen, muitas vezes causada pelo esforço ou por excesso de atividade.

Se não se sentir melhor ou se piorar, tem de consultar um médico.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar RANEXA**

#### **Não tomar Ranexa**

- se tem alergia à ranolazina ou a qualquer outro componente deste medicamento indicado na secção 6 deste folheto.
- se tem problemas renais graves.
- se tem problemas de fígado moderados ou graves.
- se está a tomar certos medicamentos para tratar infeções bacterianas (claritromicina, telitromicina), infeções fúngicas (itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol), infeção por VIH (inibidores da protease), depressão (nefazodona) ou perturbações do ritmo cardíaco (p. ex. quinidina, dofetilida ou sotalol).

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Ranexa:

- se tem problemas renais ligeiros ou moderados.
- se tem problemas do fígado ligeiros.
- se já alguma vez tiver tido um eletrocardiograma (ECG) com resultados anormais.
- se é idoso.
- se tem peso baixo (60 kg ou menos).
- se tem insuficiência cardíaca.

O seu médico pode decidir receitar-lhe uma dose mais baixa ou tomar outras precauções se alguma destas situações se aplicar ao seu caso.

### **Outros medicamentos e Ranexa**

Não tome os seguintes medicamentos se tomar Ranexa:

- certos medicamentos para tratar infeções bacterianas (claritromicina, telitromicina), infeções fúngicas (itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol), infeção por VIH (inibidores da protease), depressão (nefazodona) ou perturbações do ritmo cardíaco (p. ex. quinidina, dofetilida ou sotalol).

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ranexa se utilizar:

- certos medicamentos para tratar infeções bacterianas (eritromicina) ou infeções fúngicas (fluconazol), um medicamento para prevenir a rejeição de órgãos transplantados (ciclosporina) ou se estiver a tomar comprimidos para o coração como diltiazem ou verapamil. Estes medicamentos podem provocar um aumento do número de efeitos secundários, como tonturas, náuseas ou vômitos, que são efeitos secundários possíveis de Ranexa (ver secção 4). O seu médico pode decidir receitar-lhe uma dose mais baixa.
- medicamentos para tratar a epilepsia ou outras doenças neurológicas (p. ex. fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital); se estiver a tomar rifampicina para alguma infeção (p. ex. tuberculose) ou se estiver a tomar o produto à base de plantas hipericão, pois estes medicamentos podem fazer com que Ranexa seja menos eficaz.
- medicamentos para o coração que contenham digoxina ou metoprolol, pois o seu médico pode desejar alterar a dose deste medicamento enquanto toma Ranexa.
- certos medicamentos para tratar alergias (p. ex. terfenadina, astemizol, mizolastina), doenças do ritmo cardíaco (p. ex. disopiramida, procainamida) e depressão (p. ex. imipramina, doxepina, amitriptilina), pois estes medicamentos podem afetar o ECG.
- certos medicamentos para tratar a depressão (bupropiona), psicose, infeção por VIH (efavirenz) ou cancro (ciclofosfamida).
- certos medicamentos para tratar os níveis elevados de colesterol no sangue (ex. sinvastatina, lovastatina, atorvastatina). Estes medicamentos podem causar lesões e dores musculares. O seu médico pode decidir alterar a dose deste medicamento enquanto estiver a tomar Ranexa.
- certos medicamentos usados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados (ex. tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus) pois o seu médico poderá decidir alterar a dose deste medicamento enquanto estiver a tomar Ranexa.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Ranexa com alimentos e bebidas**

Ranexa pode ser tomado com ou sem alimentos. Enquanto estiver a ser tratado com Ranexa, não deve tomar sumo de toranja.

### **Gravidez**

Não deve tomar Ranexa se estiver grávida, exceto se o médico a tiver aconselhado a tomá-lo.

### **Amamentação**

Não deve tomar Ranexa se estiver a amamentar. Consulte o seu médico se estiver a amamentar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não foram estudados os efeitos de Ranexa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Consulte o seu médico sobre a condução de veículos e a utilização de máquinas.



Ranexa pode provocar efeitos secundários como tonturas (frequente), visão enevoada (pouco frequente), estado de confusão (pouco frequente), alucinações (pouco frequente), visão dupla (pouco frequente) e problemas de coordenação (raro) que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se tiver estes sintomas, não conduza ou opere máquinas até que tenham desaparecido completamente.

**Ranexa comprimidos de libertação prolongada de 750 mg contêm o corante azo E102. Este corante pode provocar reações alérgicas.**

**Ranexa comprimidos de libertação prolongada de 750 mg contêm lactose monohidratada. Se o médico lhe tiver dito que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.**

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

### **3. Como tomar RANEXA**

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Engula sempre os comprimidos inteiros com água. Não triture, chupe ou mastigue os comprimidos nem os parta ao meio, pois isto pode afetar a forma como o medicamento é libertado dos comprimidos para o seu corpo.

A dose inicial em adultos é de um comprimido de 375 mg duas vezes ao dia. Após 2–4 semanas, o seu médico pode aumentar a dose para obter o efeito correto. A dose máxima de Ranexa é de 750 mg duas vezes ao dia.

É importante que informe o seu médico se sentir efeitos secundários, como tonturas, sensação de enjoo ou enjoo. O médico pode reduzir a dose ou, se isto não for suficiente, interromper o tratamento com Ranexa.

#### **Utilização em crianças e adolescentes**

As crianças e adolescentes com menos de 18 anos não devem tomar Ranexa.

#### **Se tomar mais Ranexa do que deveria**

Se, por acidente, tomar demasiados comprimidos de Ranexa ou se tomar uma dose mais elevada do que aquela que o seu médico lhe recomendou, é importante que o comunique imediatamente ao médico. Se não conseguir contactar o seu médico, dirija-se ao serviço de urgência mais próximo. Leve consigo os comprimidos que tiverem sobrado, incluindo o recipiente e a embalagem exterior, para que o pessoal hospitalar possa saber facilmente o que tomou.

#### **Caso se esqueça de tomar Ranexa**

Caso se esqueça de tomar alguma dose, tome-a logo que se lembre, a não ser que esteja próximo da hora (menos de 6 horas) a que toma a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Deve parar de tomar Ranexa e consultar imediatamente o seu médico se sentir os seguintes sintomas de angioedema, que é uma doença rara, mas que pode ser grave:

- face, língua ou garganta inchada

- dificuldade em engolir
- urticária ou dificuldade em respirar

Informe o seu médico se sentir efeitos secundários frequentes, como tonturas, sensação de enjoo ou vômitos. O médico pode reduzir a dose ou interromper o tratamento com Ranexa.

Outros efeitos secundários que pode sentir são:

Efeitos secundários frequentes (ocorrem em 1 a 10 utilizadores em cada 100) são:

Prisão de ventre  
Tonturas  
Dor de cabeça  
Enjoo, vômitos  
Sensação de fraqueza

Efeitos secundários pouco frequentes (ocorrem em 1 a 10 utilizadores em cada 1.000) são:

Sensação de alteração  
Ansiedade, dificuldade em dormir, estado confusional, alucinação  
Visão enevoada, perturbações visuais  
Alteração de sensações (tato ou paladar), tremores, sensação de cansaço ou lentidão, sonolência, desmaio ou sensação de desmaio, tonturas quando se levanta  
Urina escura, sangue na urina, dificuldade em urinar  
Desidratação  
Dificuldade em respirar, tosse, sangramento do nariz  
Visão dupla  
Suor excessivo, comichão  
Sensação de inchaço ou enfartamento  
Afrontamentos, pressão arterial baixa  
Aumento de uma substância designada creatinina ou aumento da ureia no sangue, aumento das plaquetas ou dos glóbulos brancos no sangue, alterações no traçado do ECG ao coração  
Inchaço nas articulações, dor nas extremidades  
Perda de apetite e/ou perda de peso  
Cãibras musculares, fraqueza muscular  
Tinido nos ouvidos e/ou sensação de tontura  
Dor ou incómodo no estômago, indigestão, boca seca ou gases

Efeitos secundários raros (ocorrem em 1 a 10 utilizadores em cada 10.000) são:

Falta de capacidade de urinar  
Valores das análises clínicas anormais relativamente ao fígado  
Insuficiência renal aguda  
Alterações da sensação de cheiro, dormência na boca ou lábios, audição deficiente  
Suores frios, erupções  
Problemas de coordenação  
Diminuição da pressão arterial quando se levanta  
Diminuição ou perda da consciência  
Desorientação  
Sensação de frio nas mãos e pernas  
Urticária, reações alérgicas na pele  
Impotência  
Incapacidade de andar devido a desequilíbrio  
Inflamação do pâncreas ou do intestino  
Perda de memória  
Garganta apertada  
Baixo nível de sódio no sangue (hiponatremia), que pode causar cansaço e confusão, espasmos musculares, cãibras e coma.

Efeitos secundários desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis) são:

Mioclonia

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar RANEXA**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso em cada blister de comprimidos e no exterior da embalagem e do frasco após EXP.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Ranexa**

A substância ativa de Ranexa é a ranolazina. Cada comprimido contém 375 mg, 500 mg ou 750 mg de ranolazina.

Os outros componentes são: hipromelose, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, celulose microcristalina, hidróxido de sódio, dióxido de titânio e cera de carnaúba.

Consoante a dosagem do comprimido, o seu revestimento contém ainda:

comprimido de 375 mg: macrogol, polissorbato 80, Azul nº2/ Laca de Alumínio Indigotina, carmim de índigo (E132)

comprimido de 500 mg: macrogol, talco, Álcool polivinílico – parcialmente hidrolizada, Óxido amarelo de Ferro (E172), Óxido vermelho de Ferro (E172)

comprimido de 750 mg: triacetato de glicerol, lactose monohidratada, Azul nº 1/ Laca de Alumínio Azul Brilhante FCF (E133) e Amarelo nº 5/Laca de Alumínio Tartarazina (E102)

### **Qual o aspeto de Ranexa e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de libertação prolongada de Ranexa têm a forma oval.

Os comprimidos de 375 mg são azuis-claros, com 375 gravado num lado.

Os comprimidos de 500 mg são cor-de-laranja claros, com 500 gravado num lado.

Os comprimidos de 750 mg são verdes-claros, com o código 750 gravado num lado.

Ranexa é fornecido em embalagens exteriores que contêm 30, 60 ou 100 comprimidos em blisters ou 60 comprimidos em frascos de plástico. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburgo

## **Fabricante**

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Alemanha

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**  
Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**България**  
“Берлин-Хеми/А. Менарини България”  
ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950

**Česká republika**  
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika  
s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333

**Danmark**  
Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Tel: +352 264976

**Deutschland**  
Berlin-Chemie AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**  
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001

**Ελλάδα**  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**  
Laboratorios Menarini S.A.  
Tel: +34-93 462 88 00

**Lietuva**  
UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BALTIC”  
Tel: +370 52 691 947

**Luxembourg/Luxemburg**  
Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

**Magyarország**  
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
Tel.: +36 17997320

**Malta**  
Menarini International Operations  
Luxembourg S.A.  
Tel: +352 264976

**Nederland**  
Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545

**Norge**  
Menarini International Operations  
Luxembourg S.A.  
Tlf: +352 264976

**Österreich**  
A. Menarini Pharma GmbH.  
Tel: +43 1 879 95 85-0

**Polska**  
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 4821 361

**România**

Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.  
Tel: +40 211 232 34 32

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.Tel: +386 01 300 2160

**Ísland**

Menarini International Operations  
Luxembourg S.A.  
Sími: +352 264976

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.oTel: +421 2 544 30 730

**Italia**

A. Menarini Industrie Farmaceutiche  
Riunite s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY  
Puh/Tel: +358 403 000 760

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

Menarini International Operations  
Luxembourg S.A.  
Tel: +352 264976

**Latvija**

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  
Tel: +371 67103210

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale  
S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400

**Este folheto foi revisto pelo última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.