

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ranolazina Doc Generici 375 mg compresse a rilascio prolungato
Ranolazina Doc Generici 500 mg compresse a rilascio prolungato
Ranolazina Doc Generici 750 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 375 mg di ranolazina.
Ogni compressa contiene 500 mg di ranolazina.
Ogni compressa contiene 750 mg di ranolazina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compressa rivestita con film bianca, oblunga, convessa, di dimensioni 15 mm x 7,2 mm, con "375" impresso su di un lato.

Compressa rivestita con film bianca, oblunga, convessa, di dimensioni 16.5 mm x 8,0 mm, con "500" impresso su di un lato.

Compressa rivestita con film bianca, oblunga, convessa, di dimensioni 19 mm x 9,2 mm, con "750" impresso su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ranolazina Doc Generici è indicato negli adulti come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea (come i betabloccanti e/o i calcioantagonisti) o che non le tollerano.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ranolazina Doc Generici è disponibile in compresse a rilascio prolungato da 375 mg, 500 mg e 750 mg.

Adulti: La dose iniziale raccomandata di Ranolazina Doc Generici è di 375 mg due volte al giorno. Dopo 2–4 settimane la dose deve essere aumentata a 500 mg due volte al giorno e, in base alla risposta del paziente, aumentata ulteriormente fino alla dose massima raccomandata di 750 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Qualora il paziente presentasse eventi avversi correlati al trattamento (come capogiri, nausea o vomito) potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di Ranolazina Doc Generici a 500 mg o 375 mg due volte al giorno. Se dopo avere ridotto il dosaggio i sintomi non si risolvono si deve interrompere il trattamento.

Trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 e della glicoproteina P (P-gp): si raccomanda un attento aggiustamento posologico nei pazienti trattati con inibitori moderati del CYP3A4 (es. diltiazem, fluconazolo, eritromicina) o con inibitori della P-gp (es. verapamil, ciclosporina) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

È controindicata la co-somministrazione di inibitori forti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Compromissione renale: si raccomanda un attento aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina di 30–80 ml/min) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2). Ranolazina Doc Generici è controindicato nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione epatica: si raccomanda un attento aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Ranolazina Doc Generici è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Pazienti anziani: è necessario procedere con cautela nell'aggiustamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4). Negli anziani l'esposizione alla ranolazina potrebbe aumentare a causa della riduzione della funzionalità renale correlata all'età (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza degli eventi avversi è risultata più elevata negli anziani (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti sottopeso: l'incidenza degli eventi avversi è risultata più elevata nei pazienti sottopeso (≤ 60 kg). È necessario procedere con cautela nell'aggiustamento posologico nei pazienti sottopeso (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Insufficienza cardiaca congestizia (ICC): è necessario procedere con cautela nell'aggiustamento posologico nei pazienti con ICC moderata o severa (classe III–IV della NYHA) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ranolazina nei bambini con meno di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse di Ranolazina Doc Generici devono essere ingerite intere, senza frantumarle, spezzarle o masticarle. Possono essere assunte con o senza cibo.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Somministrazione concomitante di inibitori forti del CYP3A4 (es. itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, telitromicina, nefazodone) (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Somministrazione concomitante di antiaritmici di classe Ia (es. chinidina) o di classe III (es. dofetilide, sotalolo) diversi dall'amiodarone.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Procedere con cautela nel prescrivere o incrementare il dosaggio della ranolazina nei pazienti nei quali si prevede un'esposizione più elevata:

- somministrazione concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.5);
- somministrazione concomitante di inibitori della P-gp (vedere paragrafi 4.2 e 4.5);
- compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.2 e 5.2);

- compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina di 30-80 ml/min) (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2);
- anziani (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2);
- pazienti sottopeso (≤ 60 kg) (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2);
- pazienti con ICC moderata o severa (classe III–IV della NYHA) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nei pazienti con più di uno dei suddetti fattori si prevedono ulteriori incrementi dell'esposizione. È probabile che si verifichino effetti indesiderati dose dipendenti. Se si utilizza ranolazina in pazienti che presentano una combinazione di diversi dei suddetti fattori è necessario effettuare un monitoraggio frequente degli eventi avversi, ridurre il dosaggio e, se necessario, interrompere il trattamento.

Il rischio di una maggiore esposizione che comporti l'insorgenza di eventi avversi in questi vari sottogruppi è più elevato nei pazienti con scarsa attività del CYP2D6 (metabolizzatori lenti, ML) che nei soggetti con buona capacità di metabolizzazione del CYP2D6 (metabolizzatori rapidi, MR) (vedere paragrafo 5.2). Le precauzioni sopra indicate si basano sul rischio riferito a un paziente CYP2D6 ML e sono necessarie quando non si conosca lo stato relativo al CYP2D6. Nei pazienti in condizioni CYP2D6 MR tali precauzioni sono meno necessarie. Ove lo stato del paziente relativo al CYP2D6 sia stato determinato (per esempio con la genotipizzazione) o sia già conosciuto come MR, ranolazina può essere utilizzata con cautela nei pazienti che presentino una combinazione di diversi dei suddetti fattori di rischio.

Prolungamento dell'intervallo QT: ranolazina blocca I_{Kr} e prolunga l'intervallo QTc in modo dose-dipendente. Un'analisi di popolazione sui dati combinati ottenuti da pazienti e da volontari sani ha dimostrato che la stima della curva del rapporto tra concentrazione plasmatica e QTc era di 2,4 msec per 1000 ng/ml, pari all'incirca a un incremento di 2–7 msec per l'intervallo della concentrazione plasmatica corrispondente a 500–1000 mg di ranolazina due volte al giorno. È necessario quindi procedere con cautela nel trattamento dei pazienti con un'anamnesi personale o familiare positiva per la sindrome del QT lungo congenita, dei pazienti con prolungamento acquisito dell'intervallo QT e dei pazienti trattati con farmaci che influiscono sull'intervallo QTc (vedere anche il paragrafo 4.5).

Interazioni farmaco-farmaco: è prevedibile una scarsa efficacia in caso di somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4. Non si deve utilizzare ranolazina in pazienti trattati con induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale: la funzionalità renale si riduce con l'età ed è quindi importante controllarla a intervalli regolari durante il trattamento con ranolazina (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.8 e 5.2).

Sodio: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa a rilascio prolungato, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su ranolazina

Inibitori del CYP3A4 o della P-gp: la ranolazina è un substrato del citocromo CYP3A4. Gli inibitori del CYP3A4 aumentano le concentrazioni plasmatiche di ranolazina. All'aumentare delle concentrazioni plasmatiche potrebbe aumentare anche il rischio di eventi avversi correlati alla dose (es. nausea, capogiri). Il trattamento concomitante con 200 mg di ketoconazolo due volte al giorno ha fatto aumentare l'AUC della ranolazina di 3,0–3,9 volte durante il trattamento. L'associazione della ranolazina con inibitori forti del CYP3A4 (es. itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, telitromicina, nefazodone) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Anche il succo di pompelmo è un forte inibitore del CYP3A4.

Il diltiazem, un inibitore del CYP3A4 di media potenza (a dosi comprese tra 180 e 360 mg una volta al giorno) provoca incrementi dose dipendenti delle concentrazioni medie della ranolazina allo stato stazionario compresi tra 1,5 e 2,4 volte. Nei pazienti trattati con diltiazem e con altri inibitori del CYP3A4 di media

potenza (come ad esempio l'eritromicina o il fluconazolo, si raccomanda un accurato aggiustamento posologico di ranolazina. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di ranolazina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La ranolazina è un substrato per la P-gp. Gli inibitori della P-gp (come ad esempio la ciclosporina, il verapamil) fanno aumentare i livelli plasmatici della ranolazina. Il verapamil (alla dose di 120 mg tre volte al giorno) fa aumentare di 2,2 volte le concentrazioni della ranolazina allo stato stazionario. Nei pazienti trattati con inibitori della P-gp si raccomanda un accurato aggiustamento posologico di ranolazina. Può essere necessario ridurre il dosaggio di ranolazina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Induttori del CYP3A4: la rifampicina (alla dose di 600 mg una volta al giorno) riduce le concentrazioni della ranolazina allo stato stazionario del 95% circa. Si deve evitare di iniziare il trattamento con ranolazina durante la somministrazione di induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP2D6: la ranolazina viene in parte metabolizzata dal CYP2D6 per cui gli inibitori di questo enzima possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del farmaco. La paroxetina, un forte inibitore del CYP2D6, alla dose di 20 mg una volta al giorno ha aumentato mediamente di 1,2 volte le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario della ranolazina alla dose di 1000 mg due volte al giorno. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Al livello posologico di 500 mg due volte al giorno, la somministrazione concomitante di un forte inibitore del CYP2D6 potrebbe dare luogo a un aumento dell'AUC della ranolazina del 62% circa.

Effetti della ranolazina su altri medicinali

La ranolazina è un inibitore moderato/forte della P-gp e un inibitore lieve del CYP3A4 e potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati della P-gp o del CYP3A4. La distribuzione tissutale dei farmaci trasportati dalla P-gp potrebbe subire un incremento.

Può essere necessario un aggiustamento della dose dei substrati sensibili al CYP3A4 (ad esempio, simvastatina, lovastatina) e dei substrati del CYP3A4 con un ristretto indice terapeutico (ad esempio, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus), dal momento che la ranolazina può aumentare la loro concentrazione plasmatica.

Sulla base dei dati disponibili la ranolazina risulta essere un inibitore lieve del CYP2D6. Ranolazina 750 mg due volte al giorno aumenta le concentrazioni plasmatiche di metoprololo di 1,8 volte. Quindi l'esposizione al metoprololo o ad altri substrati del CYP2D6 (es. propafenone e flecainide o, in misura minore, antidepressivi triciclici e antipsicotici) potrebbe subire un aumento durante la somministrazione concomitante con ranolazina e potrebbero essere richiesti dosi inferiori di questi medicinali.

La capacità di inibizione del CYP2B6 non è stata valutata. Si consiglia di procedere con cautela durante la somministrazione concomitante con substrati del CYP2B6 (es. bupropione, efavirenz, ciclofosfamida).

Digossina: un aumento medio delle concentrazioni plasmatiche della digossina di 1,5 volte è stato riportato in seguito alla somministrazione concomitante di ranolazina e digossina. Di conseguenza è necessario effettuare il monitoraggio dei livelli della digossina dopo l'inizio e alla cessazione della terapia con ranolazina.

Simvastatina: il metabolismo e la clearance della simvastatina dipendono fortemente dal CYP3A4.

Ranolazina 1000 mg due volte al giorno ha aumentato di circa 2 volte le concentrazioni plasmatiche della simvastatina come lattone e come acido.

Rabdomiolisi è stata associata con alte dosi di simvastatina e casi di rabdomiolisi sono stati osservati in pazienti in trattamento con ranolazina e simvastatina, in esperienze post-marketing. Limitare la dose di simvastatina a 20 mg una volta al giorno in pazienti che assumono ranolazina a qualsiasi dose.

Atorvastatina: ranolazina 1000 mg due volte al giorno ha aumentato C_{max} e AUC di atorvastatina 80 mg una volta al giorno rispettivamente di 1,4 e 1,3 volte, e ha modificato C_{max} e AUC dei metaboliti della

atorvastatina di meno del 35%. In caso di somministrazione concomitante di ranolazina si raccomanda di limitare la dose di atorvastatina e di eseguire un appropriato monitoraggio clinico. In caso di somministrazione concomitante di ranolazina si raccomanda di limitare la dose di altre statine, metabolizzate da CYP3A4 (per es. lovastatina).

Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus: concentrazioni plasmatiche aumentate di tacrolimus, un substrato del CYP3A4, sono state osservate in pazienti a seguito di somministrazione di ranolazina. Si raccomanda che i livelli di tacrolimus nel sangue siano monitorati durante la co-somministrazione di ranolazina e tacrolimus e che la dose di tacrolimus venga aggiustata di conseguenza. Ciò è anche raccomandato nel caso di altri substrati del CYP3A4 con un ristretto indice terapeutico (ad esempio, ciclosporina, sirolimus, everolimus).

Farmaci trasportati dall'OCT2 (trasportatore catione organico-2): l'esposizione plasmatica della metformina (1000 mg due volte al giorno) è aumentata di 1,4 volte e 1,8 volte in soggetti con diabete mellito di tipo 2 in caso di somministrazione concomitante di ranolazina rispettivamente 500 mg e 1000 mg due volte al giorno. L'esposizione di altri substrati OCT2 - ad esempio pindololo e vareniclina - può essere influenzata in misura simile.

Esiste il rischio teorico che il trattamento concomitante con la ranolazina e altri farmaci che prolungano l'intervallo QTc induca un'interazione farmacodinamica, facendo aumentare il rischio di possibili aritmie ventricolari. Tra questi farmaci figurano alcuni antistaminici (come la terfenadina, l'astemizolo o la mizolastina), alcuni antiaritmici (come la chinidina, la disopiramide o la procainamide), l'eritromicina e gli antidepressivi triciclici (come l'imipramina, la doxepina o l'amitriptilina).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: La quantità di dati riguardanti l'uso della ranolazina in donne in gravidanza è limitata. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti embriotossici (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. La ranolazina non deve essere usata durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento: non è noto se la ranolazina sia escreta nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sui ratti hanno evidenziato l'escrezione della ranolazina nel latte materno (per maggiori informazioni vedere paragrafo 5.3). Non è possibile escludere un rischio per il lattante. La ranolazina non deve essere usata durante l'allattamento.

Fertilità: negli animali, studi sulla riproduzione non hanno indicato nessun effetto avverso sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di ranolazina sulla fertilità umana non è conosciuto.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di ranolazina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. La ranolazina può provocare capogiri, visione sfocata, diplopia, stato confusionale, coordinazione anomala e allucinazioni (vedere paragrafo 4.8) il che potrebbe influire sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati nei pazienti in trattamento con ranolazina sono solitamente di severità lieve o moderata e spesso si sviluppano nelle prime due settimane di trattamento. Essi sono stati riportati nel corso del programma di sviluppo clinico di fase III, che ha coinvolto complessivamente 1030 pazienti con angina cronica trattati con ranolazina.

Segue un elenco degli eventi avversi considerati almeno possibilmente correlati al trattamento, classificati per sistema, organo e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune

($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$). e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia, riduzione dell'appetito, disidratazione.

Raro: iponatriemia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: ansia, insonnia, stato confusionale, allucinazioni.

Raro: disorientamento.

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri, cefalea.

Non comune: letargia, sincope, ipoestesia, sonnolenza, tremore, capogiro posturale, parestesia.

Raro: amnesia, abbassamento del livello di coscienza, perdita di coscienza, coordinazione anomala, alterazione dell'andatura, parosmia.

Non nota: mioclonia.

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata, disturbo visivo, diplopia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini, tinnito.

Raro: udito compromesso.

Patologie vascolari

Non comune: vampate di calore, ipotensione.

Raro: sensazione di freddo alle estremità, ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea, tosse, epistassi.

Raro: tensione alla gola.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, vomito, nausea.

Non comune: dolore addominale, bocca secca, dispepsia, flatulenza, fastidio allo stomaco.

Raro: pancreatite, duodenite erosiva, ipoestesia orale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito, iperidrosi.

Raro: angioedema, dermatite allergica, orticaria, sudorazione fredda, eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: dolore a un arto, crampo muscolare, gonfiore articolare, debolezza muscolare.

Patologie renali e urinarie

Non comune: disuria, ematuria, cromaturia.

Raro: insufficienza renale acuta, ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia.

Non comune: affaticamento, edema periferico.

Esami diagnostici

Non comune: aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia, intervallo QT corretto prolungato, innalzamento della conta piastrinica o dei globuli bianchi, perdita di peso.

Raro: innalzamento degli enzimi epatici.

Il profilo degli eventi avversi in genere è risultato simile nello studio MERLIN-TIMI 36. In questo studio a lungo termine è stata riportata anche insufficienza renale acuta, con una incidenza minore dell'1% sia nei pazienti trattati con ranolazina che in quelli trattati con placebo. Le valutazioni dei pazienti che potrebbero essere considerati più a rischio di eventi avversi durante il trattamento con altri medicinali antianginosi, come i pazienti diabetici, quelli con scompenso cardiaco di classe I e II, o con patologia ostruttiva delle vie aeree hanno confermato che queste condizioni non sono associate a incrementi clinicamente significativi dell'incidenza degli eventi avversi.

Un'aumentata incidenza di eventi avversi è stata osservata nei pazienti trattati con ranolazina nello studio RIVER-PCI (vedere paragrafo 5.1), nel quale ai pazienti con rivascolarizzazione incompleta dopo PCI sono stati somministrati fino a 1000 mg di ranolazina due volte al giorno o placebo per circa 70 settimane. In questo studio, vi è stato un più elevato tasso di segnalazioni per insufficienza cardiaca congestizia nel gruppo trattato con ranolazina (2,2% vs 1,0% con placebo). Inoltre, l'attacco ischemico transitorio si è verificato più frequentemente nei pazienti trattati con 1000 mg di ranolazina due volte al giorno rispetto al placebo (1,0% vs 0,2% rispettivamente); tuttavia, l'incidenza di ictus è risultata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (ranolazina 1,7% vs placebo 1,5%).

Pazienti anziani, con insufficienza renale o sottopeso: in generale, gli eventi avversi si sono verificati più di frequente tra i pazienti anziani e tra i pazienti con insufficienza renale; tuttavia la tipologia degli eventi in questi sottogruppi è risultata simile a quanto osservato nella popolazione generale. Tra gli eventi più comunemente riportati, quelli che seguono si sono verificati, con ranolazina (frequenze corrette rispetto al placebo), più spesso nei pazienti anziani (≥ 75 anni) che in quelli più giovani (< 75 anni): stipsi (8% vs 5%), nausea (6% vs 3%), ipotensione (5% vs 1%) e vomito (4% vs 1%).

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥ 30 -80 ml/min) rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale (clearance della creatinina > 80 ml/min), gli eventi più comunemente riportati, frequenze corrette rispetto al placebo, includono: stipsi (8% vs 4%), capogiri (7% vs 5%) e nausea (4% vs 2%).

In generale, la tipologia e la frequenza degli eventi avversi riferiti dai pazienti con basso peso corporeo (≤ 60 kg) sono risultati simili a quelli dei pazienti con peso superiore (> 60 kg); tuttavia, le frequenze corrette rispetto al placebo degli eventi avversi comuni che seguono sono risultate più elevate nei pazienti di basso peso rispetto a quelli di peso più elevato: nausea (14% vs 2%), vomito (6% vs 1%) e ipotensione (4% vs 2%).

Risultati di laboratorio: piccoli innalzamenti reversibili nei livelli di creatinina sierica, privi di rilevanza clinica, sono stati osservati in soggetti sani e in pazienti trattati con ranolazina, senza che vi fosse associata alcuna tossicità renale. Uno studio sulla funzionalità renale in volontari sani ha dimostrato una riduzione della clearance della creatinina senza alterazione della velocità di filtrazione glomerulare, compatibile con l'inibizione della secrezione di creatinina a livello dei tubuli renali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

In uno studio sulla tollerabilità con dosaggio elevato per os in pazienti affetti da angina, l'incidenza di capogiri, nausea e vomito è aumentata in modo dose dipendente. Oltre a questi eventi avversi, in uno studio con un sovradosaggio per via endovenosa su volontari sani sono stati osservati diplopia, letargia e sincope. In

caso di sovradosaggio il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo e sottoposto a trattamento sintomatico e di supporto.

Il 62% circa della ranolazina è legato alle proteine plasmatiche ed è quindi improbabile la clearance completa tramite emodialisi.

Nell'esperienza post-marketing, vi sono state segnalazioni di sovradosaggio intenzionale di ranolazina da sola o in combinazione con altri farmaci con esito fatale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB18

Meccanismo d'azione: il meccanismo d'azione della ranolazina è in gran parte sconosciuto. Alcuni degli effetti antianginosi della ranolazina potrebbero derivare dall'inibizione della corrente tardiva del sodio nelle cellule cardiache, che ridurrebbe l'accumulo intracellulare di sodio e di conseguenza farebbe diminuire il sovraccarico intracellulare di calcio. Riducendo la corrente tardiva del sodio, si ritiene che la ranolazina riduca tali squilibri ionici intracellulari durante l'ischemia. È presumibile che tale riduzione del sovraccarico intracellulare di calcio migliori il rilassamento miocardico e quindi comporti una minore rigidità del ventricolo sinistro in diastole. L'evidenza clinica dell'inibizione della corrente tardiva del sodio da parte della ranolazina è fornita da uno studio in aperto su 5 pazienti con sindrome del QT lungo (LQT3 con mutazione genica SCN5A ΔKPQ) che mostra un significativo accorciamento dell'intervallo QTc e un miglioramento del rilassamento diastolico.

Questi effetti non dipendono da variazioni della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa, o dalla vasodilatazione.

Effetti farmacodinamici

Effetti emodinamici: riduzioni minime della frequenza cardiaca media (< 2 battiti al minuto) e della pressione arteriosa sistolica media (< 3 mm Hg) sono state osservate in pazienti trattati con ranolazina da sola o in associazione con altri medicinali antianginosi in studi controllati.

Effetti elettrocardiografici: nei pazienti trattati con ranolazina sono stati osservati prolungamenti dell'intervallo QTc correlati alla dose e alla concentrazione plasmatica (circa 6 msec con 1000 mg due volte al giorno), riduzioni dell'ampiezza dell'onda T e in alcuni casi onde T dentellate. Si ritiene che questi effetti della ranolazina sull'elettrocardiogramma di superficie siano conseguenti all'inibizione della corrente di rettificazione rapida del potassio, che prolunga il potenziale d'azione ventricolare, e all'inibizione della corrente tardiva del sodio, che accorcia il potenziale d'azione ventricolare. Un'analisi della popolazione su dati congiunti derivati da 1308 pazienti e volontari sani ha mostrato un incremento medio del QTc rispetto ai valori basali di 2,4 msec per una concentrazione plasmatica di ranolazina pari a 1000 ng/ml. Questo valore è in linea con i dati degli studi clinici pivotali nei quali le variazioni medie rispetto ai valori basali del QTcF (correzione di Fridericia) dopo dosi comprese tra 500 e 750 mg due volte al giorno sono state rispettivamente di 1,9 e 4,9 msec. Il gradiente è più elevato in pazienti con insufficienza epatica clinicamente significativa.

In un ampio studio sugli esiti (MERLIN-TIMI 36) su 6560 pazienti con SCA UA/NSTEMI non sono state rilevate differenze tra ranolazina e placebo nel rischio di mortalità per qualsiasi causa (rischio relativo ranolazina: placebo 0,99), di morte cardiaca improvvisa (rischio relativo ranolazina: placebo 0,87) o nella frequenza di aritmie sintomatiche documentate (3,0% vs 3,1%).

Nello studio MERLIN-TIMI 36, in 3162 pazienti trattati con ranolazina non sono stati osservati effetti proaritmici in base al monitoraggio Holter effettuato per 7 giorni. L'incidenza delle aritmie è stata

significativamente inferiore nei pazienti trattati con ranolazina (80%) rispetto a quelli trattati con placebo (87%), compresa la tachicardia ventricolare ≥ 8 battiti (5% vs 8%).

Efficacia e sicurezza clinica: studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di ranolazina nel trattamento di pazienti con angina cronica, da sola o quando il beneficio ottenuto con altri medicinali antianginosi non era ottimale.

Nello studio pivotal CARISA, la ranolazina è stata aggiunta al trattamento con 50 mg al giorno di atenololo, 5 mg al giorno di amlodipina o 180 mg al giorno di diltiazem. Ottocentoventitre pazienti (23% donne) sono stati randomizzati al trattamento con 750 mg due volte al giorno o 1000 mg due volte al giorno di ranolazina o con placebo, per 12 settimane. Ad entrambi i dosaggi ranolazina, utilizzata come terapia aggiuntiva, si è dimostrata più efficace del placebo nel prolungare la durata dell'esercizio fisico al punto di valle a 12 settimane, ma non vi sono state differenze nella durata dell'esercizio fisico tra i due dosaggi (24 secondi rispetto al placebo; $p \leq 0,03$).

La ranolazina ha comportato riduzioni significative del numero degli attacchi di angina per settimana e del consumo di nitroglicerina ad azione rapida rispetto al placebo. Durante il trattamento non si è sviluppata tolleranza alla ranolazina e non è stato osservato un incremento di rimbalzo degli attacchi di angina in seguito a interruzione improvvisa. Al livello di dosaggio di 1000 mg due volte al giorno il miglioramento della durata dell'esercizio fisico nelle donne è stato all'incirca pari al 33% del miglioramento negli uomini. Tuttavia uomini e donne hanno ottenuto riduzioni simili della frequenza degli attacchi di angina e del consumo di nitroglicerina. Tenendo conto degli effetti indesiderati dose dipendenti e dell'efficacia simile con 750 e 1000 mg due volte al giorno, si raccomanda una dose massima di 750 mg due volte al giorno.

In un secondo studio, denominato ERICA, la ranolazina è stata aggiunta al trattamento con 10 mg al giorno di amlodipina (la dose massima indicata). Cinquecentosessantacinque pazienti sono stati randomizzati a un trattamento iniziale con ranolazina alla dose di 500 mg due volte al giorno o con placebo per 1 settimana, seguito da 6 settimane di trattamento con ranolazina alla dose di 1000 mg due volte al giorno o con placebo, in aggiunta al trattamento concomitante con 10 mg al giorno di amlodipina. Inoltre, il 45% della popolazione dello studio assumeva anche nitrati ad azione prolungata. La ranolazina ha comportato riduzioni significative del numero degli attacchi di angina per settimana ($p = 0,028$) e del consumo di nitroglicerina ad azione rapida ($p = 0,014$) rispetto a placebo. Il numero medio degli attacchi di angina e quello delle compresse di nitroglicerina consumate si sono ridotti entrambi all'incirca di uno per settimana.

Nel principale studio per la determinazione della dose, denominato MARISA, la ranolazina è stata usata in monoterapia. Centonovantuno pazienti sono stati randomizzati al trattamento con ranolazina alla dose di 500 mg due volte al giorno, 1000 mg due volte al giorno, 1500 mg due volte al giorno e al placebo corrispondente, per 1 settimana ciascuno, in crossover. La ranolazina è risultata significativamente superiore al placebo nel prolungare la durata dell'esercizio fisico, il tempo alla comparsa dell'angina e il tempo alla depressione di 1 mm del segmento ST, a tutti i dosaggi studiati; è stata osservata una correlazione tra dose e risposta. Il miglioramento della durata dell'esercizio fisico è risultato statisticamente significativo rispetto al placebo per tutti e tre i dosaggi di ranolazina, da 24 secondi con 500 mg due volte al giorno a 46 secondi con 1500 mg due volte al giorno, evidenziando una risposta correlata alla dose. In questo studio la durata massima dell'esercizio è stata raggiunta nel gruppo dei 1500 mg; questo però ha comportato un incremento eccessivo degli effetti indesiderati, per cui il dosaggio dei 1500 mg non è stato esaminato ulteriormente.

In un ampio studio (MERLIN-TIMI 36) di esiti, su 6560 pazienti con SCA UA/NSTEMI non sono state rilevate differenze nel rischio di mortalità per qualsiasi causa (rischio relativo ranolazina:placebo 0,99), di morte cardiaca improvvisa (rischio relativo ranolazina:placebo 0,87) o nella frequenza di aritmie sintomatiche documentate (3,0% vs 3,1%) tra ranolazina e placebo, quando sono stati aggiunti alla terapia medica standard (betabloccanti, calcioantagonisti, nitrati, antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e ACE inibitori). Nello studio MERLIN-TIMI 36 circa la metà dei pazienti aveva una positività anamnesticca per l'angina. I risultati hanno dimostrato che la durata dell'esercizio è stata superiore di 31 secondi nei pazienti che assumevano la ranolazina rispetto ai pazienti che assumevano placebo ($p = 0,002$). Il Seattle Angina Questionnaire ha dimostrato effetti significativi su diversi aspetti, tra i quali la frequenza dell'angina ($p < 0,001$), rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Negli studi clinici controllati i non caucasici erano rappresentati in percentuale limitata, per cui non si possono trarre conclusioni relativamente all'efficacia e alla sicurezza in questa categoria di pazienti.

In uno studio di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, guidato dagli eventi (RIVER-PCI), condotto su 2604 pazienti di età ≥ 18 anni con storia di angina cronica e rivascularizzazione incompleta dopo intervento di angioplastica percutanea (PCI), la dose è stata aumentata fino a 1000 mg due volte al giorno (dosaggio non approvato nell'attuale RCP). Non sono state evidenziate differenze significative nell'endpoint primario composito (tempo di comparsa di rivascularizzazione guidata da ischemia o di ospedalizzazione guidata da ischemia senza rivascularizzazione) nel gruppo ranolazina (26,2%) rispetto al gruppo placebo (28,3%), rapporto di rischio 0,95; 95% IC 0,82-1,10 $p=0,48$. Il rischio di mortalità totale, morte per cause cardiovascolari o eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è risultato sovrapponibile tra i gruppi di trattamento nella popolazione generale; tuttavia, sono stati riportati più frequentemente MACE in pazienti di età ≥ 75 anni trattati con ranolazina rispetto ai pazienti che assumevano placebo (17,0% vs 11,3%, rispettivamente); inoltre si è verificato un aumento numerico della mortalità per qualsiasi causa in pazienti di età ≥ 75 anni (9,2% vs 5,1%, $p=0,074$).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di ranolazina, le concentrazioni di picco (C_{max}) si osservano entro 4.5 ore (valore medio). Lo stato stazionario si raggiunge in genere entro 3 giorni con la doppia somministrazione giornaliera.

Assorbimento: dopo la somministrazione orale di compresse di ranolazina a rilascio immediato la biodisponibilità assoluta media è risultata compresa tra il 35 e il 50%, con un'ampia variabilità interindividuale.

L'esposizione a ranolazina aumenta in misura più che proporzionale rispetto alla dose. Aumentando la dose da 500 mg a 1000 mg due volte al giorno, l'AUC allo stato stazionario è aumentato di 2,5–3 volte. In uno studio di farmacocinetica su volontari sani, dopo somministrazione di 500 mg due volte al giorno la C_{max} allo stato stazionario è risultata in media pari a 1770 (DS 1040) ng/ml e l'AUC₀₋₁₂ allo stato stazionario è risultata in media pari a 13.700 (DS 8290) ng x h/ml. Il cibo non influisce sulla velocità e sull'entità dell'assorbimento della ranolazina.

Distribuzione: il 62% circa della ranolazina è legato alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'alfa-1 glicoproteina acida, e debolmente all'albumina. Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario (Vss) è di circa 180 litri.

Eliminazione: la ranolazina viene eliminata prevalentemente per metabolizzazione. Meno del 5% della dose viene escreto immodificato nelle urine e nelle feci. Dopo somministrazione orale di una singola dose da 500 mg di [14C]-ranolazina in volontari sani, il 73% della radioattività è stata recuperata nelle urine e il 25% nelle feci.

La clearance della ranolazina è dose-dipendente e si riduce all'aumentare di quest'ultima. L'emivita di eliminazione dopo somministrazione endovenosa è di circa 2–3 ore. L'emivita terminale allo stato stazionario dopo somministrazione orale di ranolazina è di circa 7 ore, poiché l'eliminazione è limitata dalla velocità di assorbimento.

Biotrasformazione: la ranolazina viene rapidamente e ampiamente metabolizzata. Nei giovani adulti sani la ranolazina rappresenta il 13% circa della radioattività nel plasma dopo una singola somministrazione orale di 500 mg di [14C]-ranolazina. Nell'uomo sono stati identificati parecchi metaboliti nel plasma (47), nelle urine (più di 100) e nelle feci (25). Sono state identificate 14 vie principali, tra le quali le più importanti sono la O-demetilazione e la N-dealchilazione. *In vitro* gli studi condotti sui microsomi epatici umani indicano che la ranolazina viene metabolizzata principalmente dal CYP3A4, ma anche dal CYP2D6. Alla dose di 500 mg due volte al giorno, i soggetti con scarsa attività del CYP2D6 (metabolizzatori lenti, ML) hanno riportato un'AUC più elevata del 62% rispetto ai soggetti con buona capacità metabolizzante del CYP2D6 (metabolizzatori rapidi, MR). La differenza corrispondente alla dose di 1000 mg due volte al giorno è stata del 25%.

Popolazioni speciali

In una valutazione farmacocinetica sulla popolazione in 928 pazienti con angina e soggetti sani è stata studiata l'influenza di diversi fattori sulla farmacocinetica della ranolazina.

Genere: il genere non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sui parametri di farmacocinetica.

Pazienti anziani: l'età di per sé non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sui parametri di farmacocinetica. Tuttavia, negli anziani l'esposizione alla ranolazina può aumentare a causa della riduzione della funzionalità renale legata all'età.

Peso corporeo: rispetto ai soggetti con un peso corporeo di 70 kg, è stata stimata un'esposizione più elevata di 1,4 volte circa nei soggetti con un peso corporeo di 40 kg.

SCC: nello SCC di classe III e IV secondo la NYHA le concentrazioni plasmatiche sono state stimate più elevate all'incirca di 1,3 volte.

Compromissione renale: in uno studio che ha valutato l'influenza della funzione renale sulla farmacocinetica della ranolazina, l'AUC della ranolazina è risultata più elevata in media di 1,7–2 volte nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e severa rispetto ai soggetti con funzione renale normale. È stata osservata un'ampia variabilità interindividuale dell'AUC nei soggetti con insufficienza renale. L'AUC dei metaboliti aumentava al ridursi della funzione renale. L'AUC di un metabolita farmacologicamente attivo della ranolazina è risultata aumentata di 5 volte nei pazienti con insufficienza renale severa.

Nell'analisi farmacocinetica sulla popolazione è stato stimato un incremento dell'esposizione alla ranolazina di 1,2 volte nei soggetti con insufficienza moderata (clearance della creatinina di 40 ml/min). Nei soggetti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina di 10–30 ml/min) è stato stimato un incremento dell'esposizione alla ranolazina compreso tra 1,3 e 1,8 volte.

Non è stata valutata l'influenza della dialisi sulla farmacocinetica della ranolazina.

Compromissione epatica: è stata valutata la farmacocinetica della ranolazina in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Non sono disponibili dati sui pazienti con grave compromissione epatica. L'AUC della ranolazina è rimasta invariata nei pazienti con insufficienza epatica lieve ma è aumentata di 1,8 volte nei pazienti con insufficienza moderata. In questi pazienti il prolungamento del QT è stato più pronunciato.

Popolazione pediatrica: i parametri di farmacocinetica della ranolazina non sono stati studiati nella popolazione pediatrica (< 18 anni).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici ma riscontrate negli animali a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica sono le seguenti: nel ratto e nel cane, alla ranolazina sono risultati associati convulsioni e un incremento della mortalità a concentrazioni plasmatiche all'incirca 3 volte più elevate rispetto alla massima dose clinica proposta.

Gli studi di tossicità cronica nei ratti hanno indicato che il trattamento si associa ad alterazioni surrenaliche, per esposizioni di poco superiori a quelle osservate nei pazienti. A questo effetto si associa un aumento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo. Nell'uomo non sono state individuate alterazioni simili, né effetti sull'asse corticosurrenale.

Negli studi a lungo termine sulla cancerogenesi con dosi di ranolazina fino a 50 mg/kg/die (150 mg/m²/die) nel topo e fino a 150 mg/kg/die (900 mg/m²/die) nel ratto non sono stati osservati incrementi di rilievo nell'incidenza di tumori di qualunque tipo. In termini di mg/m² queste dosi equivalgono rispettivamente a 0,1 e 0,8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 2 grammi e rappresentano le dosi massime tollerate in queste specie.

In ratti maschi e femmine, la somministrazione orale di ranolazina, che ha determinato un'esposizione (AUC) rispettivamente di 3,6 volte o 6,6 volte più alta di quanto atteso nell'uomo, non ha evidenziato effetti sulla fertilità.

Gli studi di tossicità embrio-fetale sono stati condotti nei ratti e nei conigli: non è stato evidenziato alcun effetto in feti di coniglio quando le madri erano esposte a livelli (AUC) di ranolazina plasmatica simili a quelli attesi nell'uomo. Nei ratti, non sono stati evidenziati effetti sui feti quando le madri erano esposte a livelli (AUC) 2 volte superiori a quelli attesi nell'uomo, mentre sono state osservate diminuzione del peso fetale e ridotta ossificazione quando l'esposizione delle madri era pari a 7,5-volte quella osservata nell'uomo. La mortalità post-natale dei cuccioli non è stata rilevata quando l'esposizione delle madri in allattamento era 1,3 volte maggiore rispetto a quella attesa nell'uomo, mentre è stata rilevata a livelli di esposizione maggiori di 3 volte, in concomitanza con l'evidenza di escrezione della ranolazina nel latte dei ratti. Non sono stati osservati effetti indesiderati nei ratti neonati a livelli di esposizione simili a quelli osservati nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina 101 (E460)

Copolimero dell'acido metacrilico-etilacrilato (1:1)

Idrossido di sodio (E524)

Ipromellosa E50 (E464)

Magnesio stearato (E470b)

Sistema di rivestimento AquaPolish P bianco:

Ipromellosa E5 ed E15 (E464)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Macrogol 8000 (E1521)

Titanio diossido (E171)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

30 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio in un astuccio di cartone contenente 30, 60 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare.

Lo smaltimento del medicinale non utilizzato e di tutti i materiali che sono stati a contatto con esso, deve essere effettuato in conformità con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. DOC Generici S.r.l.
9. Via Turati,40
10. 20121 Milano

11. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

050152014 "375 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al
050152026 "375 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al
050152038 "375 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al
050152040 "500 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al
050152053 "500 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al
050152065 "500 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al
050152077 "750 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al
050152089 "750 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al
050152091 "750 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al

12. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

13. DATA DI REVISIONE DEL TESTO