Riscard®
(ranolazina)

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda

500 mg
Comprimido revestido de liberação prolongada

Bula do Profissional da Saúde

Riscard®

ranolazina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido de 500 mg em embalagem com 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Comprimido revestido de liberação prolongada

Riscard® 500 mg:

Cada comprimido contém:

ranolazina ..... 500 mg

Excipientes: celulose microcristalina, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, hipromelose, estearato de magnésio, hidróxido de sódio, macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e cera de carnaúba.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Riscard® é indicado para o tratamento de angina crônica.

Riscard® pode ser utilizado em monoterapia se o tratamento inicial com betabloqueadores não foi bem tolerado ou foi inefetivo, ou se o tratamento com betabloqueadores é contraindicado.

Riscard® também pode ser utilizado como terapia adjuvante aos betabloqueadores, nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs), além de terapias de antiagregação plaquetária e hipolipemiantes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança de **Riscard®** no tratamento dos pacientes com angina crônica, quando administrado isoladamente ou em associação com outro agente antianginoso.

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) foi um estudo realizado com 823 pacientes portadores de angina crônica, randomizados para receber 12 semanas de tratamento com **Riscard®** 750 mg, 1000 mg ou placebo, duas vezes ao dia, os quais mantiveram o uso de doses diárias de atenolol 50 mg, anlodipino 5 mg ou diltiazem de liberação prolongada 180 mg. Os nitratos sublinguais foram utilizados nesse estudo, quando necessário. **Riscard®**, em ambas as doses, demonstrou eficácia superior ao placebo ($p < 0,05$) em prolongar o tempo de exercício, de acordo com o teste ergométrico (protocolo de Bruce), tanto no vale dos níveis plasmáticos (12 horas após a administração) quanto no pico (4 horas após a administração), com mínimos efeitos sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca.

O uso de **Riscard®** resultou em significativa redução no número de ataques anginosos ($p < 0,001$) e no uso de nitratos de curta ação ($p < 0,001$). Não houve desenvolvimento de tolerância ao **Riscard®** após 12 semanas de terapia. Não foi observado aumento de recidivas de ataques de angina, avaliado pela duração do exercício, após uma descontinuação abrupta de **Riscard®**.

No estudo ERICA (Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina), **Riscard®** foi avaliado em pacientes com angina crônica que permaneceram sintomáticos apesar de serem tratados com uma dose máxima de um agente antianginoso. Foram randomizados 565 pacientes para receber uma dose inicial de **Riscard®** 500 mg duas vezes ao dia ou placebo durante 1 semana, seguido por 6 semanas de tratamento com **Riscard®** 1000 mg duas vezes ao dia ou placebo, em adição ao tratamento concomitante com anlodipino 10 mg uma vez ao dia. Além disso, 45% da população do estudo também recebeu nitratos de longa ação. Nitratos sublinguais foram usados quando necessário para tratar os episódios de angina.

Reduções estatisticamente significantes na frequência dos ataques anginosos ($p= 0,028$) e no uso de nitroglicerina ($p= 0,014$) foram observadas com **Riscard®** em comparação com o placebo.

O estudo MARISA avaliou as doses de ranolazina em monoterapia. Cento e noventa e um pacientes foram randomizados para receber **Riscard®** 500 mg duas vezes ao dia, 1000 mg duas vezes ao dia, 1500 mg duas vezes ao dia ou placebo, por 1 semana, de acordo com um desenho cross-over. **Riscard®** foi significativamente superior ao placebo em prolongar o tempo de exercício (24 segundos com 500 mg duas vezes ao dia para 46 segundos com 1500 mg duas vezes ao dia) e o tempo para a ocorrência do próximo episódio anginoso e aparecimento de 1

mm de infra desnivelamento do segmento ST em todas as doses avaliadas com a observação da relação dose-resposta.

No estudo MERLIN-TIMI 36 (n= 6.560), estudo clínico controlado versus placebo, em pacientes com síndrome coronariana aguda não foram demonstrados benefícios na avaliação do desfecho. Entretanto, o estudo demonstrou benefícios em relação aos riscos de eventos pró-arrítmicos, como as arritmias ventriculares que foram menos comuns com a ranolazina e não houve diferença entre **Riscard®** e placebo no risco de mortalidade por todas as causas (risco relativo da ranolazina: placebo 0,99 com um limite superior de confiança de 95% de 1,22).

Referências

1. Chaitman B.R. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. JAMA 2004; 291(3): 309-316.
2. Stone P.H. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. Journal of the American College of Cardiology 2006; 48(3): 566-575.
3. Chaitman B.R. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol. 2004 Apr 21;43(8):1375-82.
4. Morrow D.A. et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. JAMA 2007; 297(16): 1775-1783.

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

O mecanismo de ação dos efeitos antianginosos da ranolazina ainda não foi bem determinado.

A ranolazina possui efeitos antianginosos e anti-isquêmicos que não dependem de reduções na frequência cardíaca ou na pressão sanguínea. Na isquemia miocárdica há um aumento intracelular de sódio e cálcio favorecendo o aparecimento de arritmias, aumento da tensão na parede do ventrículo esquerdo com alteração no relaxamento ventricular e aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. A ranolazina, em níveis terapêuticos, pode inibir a corrente tardia de sódio (I_{Na}) nas células cardíacas. Isso reduz o acúmulo de sódio intracelular com consequente redução da sobrecarga intracelular de cálcio durante a isquemia. Essa redução da sobrecarga de cálcio celular melhora o relaxamento miocárdico, por redução da tensão na parede do ventrículo esquerdo e consequentemente melhorando a função diastólica.

Entretanto, a relação desta inibição e os sintomas da angina são incertos.
O efeito de prolongamento do intervalo QT da ranolazina no eletrocardiograma é resultado da inibição dos canais de potássio (I_{Kr}), prolongando o potencial de ação ventricular.

Efeitos hemodinâmicos: Pacientes com angina crônica tratados com **Riscard®**, em estudos clínicos controlados, apresentaram alterações mínimas na frequência cardíaca média (< 2 bpm) e na pressão arterial sistólica (< 3 mmHg). Resultados semelhantes foram observados em subgrupos de pacientes com insuficiência cardíaca NYHA Classe I ou II, diabetes ou doença reativa das vias aéreas e em pacientes idosos.

Efeitos eletrocardiográficos: Aumentos no intervalo QTc relacionados a dose e concentração plasmática, redução na amplitude da onda T e, em alguns casos, ondas T entalhadas foram observadas em pacientes tratados com **Riscard®**. Esses efeitos podem ser causados pela ranolazina e não pelos seus metabólitos. A relação entre a alteração no QTc e a concentração plasmática da ranolazina é linear, com um alargamento do intervalo de cerca de 2.6 mseg/1000 ng/mL, através de exposições correspondentes a doses várias vezes mais elevadas que a dose máxima recomendada de 1000 mg duas vezes ao dia. A variação dos níveis sanguíneos obtidos após uma dada dose de ranolazina fornece uma vasta gama de efeitos sobre o QTc. Na T_{max}, após a repetição da dose de 1000 mg duas vezes ao dia, a alteração média no QTc é de cerca de 6 mseg, mas em 5% da população com a concentração plasmática aumentada, o prolongamento do QTc é de pelo menos 15 mseg. Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve ou moderada, a relação entre o nível plasmático de ranolazina e QTc é muito mais acentuada.
Idade, peso, sexo, raça, frequência cardiaca, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes e insuficiência renal não alteram o declive da relação QTc-concentração da ranolazina.
Nenhum efeito pró-arrítmico foi observado após registro de 7 dias com Holter em 3.162 pacientes com síndrome coronariana aguda tratados com **Riscard®**. Ocorreu uma significativa redução de incidência de arritmias (taquicardia ventricular, bradicardia, taquicardia supraventricular, fibrilação atrial) em pacientes tratados com **Riscard®** (80%) versus placebo (87%), incluindo taquicardia ventricular ≥ 3 batimentos (52% versus 61%). Entretanto, essa diferença não significou uma redução na mortalidade, redução na hospitalização por arritmia ou redução nos sintomas da arritmia.

Propriedades Farmacocinéticas:

A ranolazina é extensivamente metabolizada no intestino e no fígado e sua absorção é altamente variável. Por exemplo, na dose de 1000 mg duas vezes ao dia, a Cmáx média no estado estacionário foi de 2600 ng/mL, com limites de confiança 95% de 400 e 6.100 ng/mL. A farmacocinética dos enantiômeros R(+) e S(-) da ranolazina são similares em voluntários saudáveis. A meia-vida terminal aparente da ranolazina é de 7 horas. O estado de equilíbrio é, geralmente, atingido com 3 dias da dosagem duas vezes ao dia de **Riscard®**. No estado de equilíbrio acima da faixa de doses de 500 a 1000 mg duas vezes ao dia, Cmáx e AUC_{0-t} aumentam ligeiramente proporcionalmente à dose, 2.5 e 2.7 vezes, respectivamente. Com a dosagem duas vezes ao dia, a relação do pico da concentração plasmática de ranolazina é 0,3 a 0,6. A farmacocinética da ranolazina não é afetada pela idade, sexo ou alimentação.

Absorção e distribuição: Após administração oral de **Riscard®**, as concentrações dos picos plasmáticos da ranolazina são atingidas entre 2 e 5 horas. Após administração oral de ranolazina-C^{14}como solução, 73% da dose é sistematicamente disponível como ranolazina ou metabólitos. A biodisponibilidade da ranolazina proveniente dos comprimidos de **Riscard®** com relação àquela proveniente da solução é de 76%. A ranolazina é um substrato da glicoproteína P (P-gp). Portanto, inibidores do P-gp podem aumentar a absorção da ranolazina.
A alimentação não tem efeito importante sobre a Cmáx e a AUC da ranolazina. Assim sendo, **Riscard®** pode ser tomado antes ou depois das refeições. Acima da faixa de concentração de 0,25 a 10 µg/mL, a ranolazina encontra-se ligada às proteínas plasmáticas humanas em aproximadamente 62%.

Metabolismo e excreção: A ranolazina é metabolizada principalmente pelo CYP3A e, em menor extensão, pelo CYP2D6. Após uma dose oral única da solução de ranolazina, aproximadamente 75% da dose é excretada na urina e 25% nas fezes. A ranolazina é metabolizada rápida e extensivamente no fígado e intestino; menos que 5% são excretados sob a forma inalterada na urina e nas fezes. A atividade farmacológica dos metabólitos ainda não está bem caracterizada. Após atingir o estado de equilíbrio com 500 mg a 1500 mg duas vezes ao dia, os quatro metabólitos mais abundantes no plasma possuem faixas de valores de AUC de cerca de 5% a 33% daquela da ranolazina e apresentam faixa de meia-vida aparente de 6 a 22 horas.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade.

A ranolazina foi testada com resultados negativos para potencial genotóxicos nos seguintes ensaios: ensaio de mutação bacteriano de Ames, ensaio de *Saccharomyces* para conversão do gene mitótico, ensaio de aberrações cromossomiais em células de ovário (CHO) de hamster chinês, ensaio de mutação genética em mamíferos (CHO/HGPRT) e ensaio de micronúcleos de medula óssea de ratos e camundongos.

Não houve evidência de potencial carcinogênico em camundongos ou ratos. A maior dose oral utilizada nos estudos de carcinogenicidade foi de 150 mg/kg/dia durante 21 meses em ratos (900 mg/m2/dia) e 50 mg/kg/dia durante 24 meses em camundongos (150 mg/m2/dia). Estas doses máximas toleradas são 0,8 e 0,1 vezes, respectivamente, a dose máxima diária recomendada em humanos (MRHD) de 2000 miligramas em uma área de superfície.

Um estudo publicado reportou que a ranolazina promoveu formação de tumor e progresso da malignidade quando administrada em camundongos transgênicos APC (min/+) numa dose de 30 mg/kg duas vezes ao dia. O significado clínico deste achado não é claro.

Em ratos machos e fêmeas, a administração oral de ranolazina que produziu exposições (AUC) foi de aproximadamente 3 ou 5 vezes maiores que o MRHD, respectivamente, sem efeito na fertilidade.

Estudos toxicológicos sobre a reprodução

Estudos sobre a reprodução animal com ranolazina foram realizados em ratos e coelhos. Houve uma redução do peso corpóreo e aumento da incidência de deformação do esterno e ossificação reduzida do crânio e ossos pélvicos em fetos de ratas grávidas na dose de 400 mg/kg/dia (2 vezes a MRHD). Uma redução da ossificação do esterno foi observada em fetos de coelhas grávidas na dose de 150 mg/kg/dia (1,5 vezes a MRHD). Estas doses em ratos e coelhos foram associadas com um aumento das taxas de mortalidade materna.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, os resultados indicam um possível efeito negativo na fertilidade em ratos machos nos grupos de alta dose de ranolazina, onde foi observada atrofia dos testículos e do epididimo. Também foi observado retardo no crescimento dos fetos, mas não malformação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Riscard® é contraindicado para pacientes:

• em uso de inibidores fortes do CYP3A;

• em uso de indutores do CYP3A;

• em caso de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação;

• com cirrose hepática ou insuficiência hepática moderada ou grave;
• uso concomitantemente com agentes antiarrítmicos de classe Ia (ex. quinidina) ou classe III (ex. dofetilida, sotalol, amiodarona), eritromicina e alguns antipsicóticos (ex. tioridazina, ziprasidona);
• com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Prolongamento do intervalo QT

A ranolazina bloqueia canais I_{Kr} e prolonga o intervalo QTc de maneira relacionada à dose.
Experiência clínica em uma população com síndrome coronariana aguda não demonstrou aumento do risco de pró-arritmia ou morte súbita. Entretanto, há pouca experiência com altas doses (>1000 mg duas vezes ao dia), outras drogas que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos de classe I (ex. quinidina) ou classe III (ex. dofetilida, sotalol) exceto amiodarona, variantes do canal de potássio que resultam em um intervalo QT longo, em pacientes com histórico familiar (ou congênito) de síndrome do intervalo QT longo ou em pacientes com conhecido prolongamento do intervalo QT adquirido.

Uma análise populacional de dados combinados de pacientes e voluntários saudáveis demonstrou que a inclinação da relação concentração plasmática-QTc foi estimada em 2,4 mseg por 1000 ng/ml, o que é aproximadamente igual a um aumento de 2 a 7 mseg ao longo o intervalo de concentração plasmática da ranolazina de 500 a 1000 mg duas vezes ao dia. Portanto, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com histórico de síndrome do QT longo congênito ou familiar, em pacientes com prolongamento conhecido do intervalo QT adquirido e em pacientes tratados com medicamentos que afetam o intervalo QTc (consulte contraindicações).

Atividade de CYP2D6

O risco de aumento da exposição que leva a eventos adversos é maior em pacientes sem atividade do CYP2D6 (metabolizadores fracos, MP) do que indivíduos com capacidade metabolizadora do CYP2D6 (metabolizadores extensos, EM). Na ranolazina 500 mg duas vezes ao dia, indivíduos sem atividade do CYP2D6 (metabolizadores fracos, MP) apresentaram AUC 62% maior do que indivíduos com capacidade metabolizadora do CYP2D6 (metabolizadores extensos, EM).

Uso em populações específicas

Gravidez

Categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Há uma quantidade limitada de dados no uso da ranolazina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade embrionária. O risco potencial em humano é desconhecido. **Riscard®** não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Dados em animais

Foram realizados estudos de toxicidade embriofetal em ratos e coelhos administrados por via oral com ranolazina durante a organogênese. Em ratos, observou-se diminuição do peso fetal e ossificação reduzida em doses (correspondendo a 4 vezes a AUC para o MRHD) que causaram perda de peso materna. Não foram observados efeitos fetais adversos em nenhuma das espécies expostas (AUC) à ranolazina em exposições (AUC) iguais ao MRHD.

Não existem estudos adequadamente bem controlados em mulheres grávidas. **Riscard®** não deve ser utilizado durante a gravidez ao menos que seja claramente necessário.

Amamentação

Não existem dados da presença da ranolazina no leite humano e seus efeitos causados em lactentes ou na produção de leite. No entanto, a ranolazina esteve presente no leite de ratas. Ratas fêmeas adultas receberam ranolazina por via oral do dia 6 da gestação até o dia 20 pós-natal. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento dos filhotes, comportamento ou parâmetros de reprodução no nível de dosagem materna de 60 mg/kg/dia (igual ao MHRD baseado na AUC). Nas doses tóxicas para a mãe, filhotes machos e fêmeas exibiram aumento da mortalidade e diminuição do peso corporal, e filhotes fêmeas apresentaram aumento da atividade motora. Os filhotes foram potencialmente expostos a baixas quantidades de ranolazina pelo leite materno.

Riscard® não deve ser utilizado durante a amamentação. No entanto, os benefícios do desenvolvimento e saúde do aleitamento materno devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe na administração de **Riscard®** e quaisquer possíveis efeitos adversos na amamentação infantil com **Riscard®** ou com a condição materna subjacente.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de **Riscard®** ainda não foram estabelecidos em pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Dos pacientes com angina crônica tratados com **Riscard®** em estudos controlados, 496 (48%) tinham ≥ 65 anos de idade e 114 (11%) tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças globais na eficácia entre pacientes idosos e jovens. Não houve diferença na segurança para os pacientes ≥ 65 anos de idade, em comparação com pacientes mais jovens. No entanto, os pacientes ≥ 75 anos de idade em uso de **Riscard®**, em comparação com placebo, apresentaram uma maior incidência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação da droga devido a eventos adversos. Em geral, a seleção da dose em pacientes idosos deve ser iniciada com faixa de dosagem baixa, refletindo o aumento da frequência da diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. Idosos podem apresentar maior exposição à ranolazina devido à diminuição da função renal relacionada à idade. A incidência de eventos adversos foi superior em idosos.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Riscard® é contraindicado em pacientes com cirrose hepática. Em um estudo com pacientes cirróticos, a $C_{máx}$ da ranolazina aumentou 30% em pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A), mas aumentou 80% em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B) em comparação com pacientes sem insuficiência hepática. Esse aumento não foi suficiente para explicar o aumento de 3 vezes no prolongamento do intervalo QT encontrado em pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve ou moderada.

A farmacocinética da ranolazina foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Não existem dados em pacientes com insuficiência hepática grave. A AUC da ranolazina não foi afetada em pacientes com comprometimento hepático leve, mas aumentou 1,8 vezes em pacientes com insuficiência moderada. O prolongamento do intervalo QT foi mais evidenciado nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Um estudo farmacocinético de **Riscard®** em pacientes com insuficiência renal grave (CrCL <30 mL/min) foi interrompido quando 2 de 4 pacientes desenvolveram insuficiência renal aguda após administração de **Riscard®** 500 mg duas vezes ao dia por 5 dias (fase inicial), seguido por 1000 mg duas vezes ao dia (1 dose em um indivíduo e 11 doses no outro). Aumentos de creatinina, ureia e potássio foram observados em 3 indivíduos durante a fase inicial de 500 mg.

Um paciente necessitou de hemodiálise, enquanto os outros 2 pacientes melhoraram com a descontinuação do medicamento. Monitore periodicamente a função renal em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Interrompa **Riscard®** se houver insuficiência renal aguda.
Comparada com pacientes sem insuficiência renal, a $C_{máx}$ aumentou entre 40% e 50% em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave sugerindo um aumento similar na exposição em pacientes com falência renal independente do grau da insuficiência. A farmacocinética da ranolazina não foi avaliada em pacientes em diálise.
A insuficiência renal aguda foi observada em alguns pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) enquanto estiver administrando **Riscard®**. Se houver insuficiência renal aguda (por exemplo, aumento acentuado da creatinina sérica associada ao aumento do nitrogênio da ureia no sangue [BUN]), interrompa o **Riscard®** e trate-o adequadamente.
Monitore a função renal após o início do tratamento, e periodicamente, em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (CrCL <60 mL/min) para aumentos na creatinina sérica acompanhados por um aumento no BUN.
Recomenda-se uma titulação cuidadosa da dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração da creatinina de 30 a 80 ml/min)

Uso em pacientes com insuficiência cardíaca

Riscard® possui efeitos mínimos sobre a frequência cardíaca e pressão arterial em pacientes com angina e insuficiência cardíaca NYHA classes I a IV. Não é necessário ajuste da dose de **Riscard®** em pacientes com insuficiência cardíaca.

Uso em pacientes com diabetes mellitus

Uma avaliação dos dados de farmacocinética de pacientes com angina e voluntários saudáveis não demonstrou nenhum efeito do diabetes na farmacocinética da ranolazina. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes portadores de diabetes.
Riscard® produz uma pequena redução na HbA1c em pacientes com diabetes. O significado clínico desse fato é desconhecido. **Riscard®** não deve ser considerado como um tratamento para o diabetes.

Pacientes com baixo peso corpóreo

A incidência de eventos adversos foi maior em pacientes com baixo peso corpóreo (≤ 60 kg). Em indivíduos com 40 kg, a exposição foi estimada em 1,4 vezes mais elevada, quando

comparado aos indivíduos de 70 kg. O ajuste de dose em pacientes com baixo peso corpóreo deve ser realizado com cautela.

Raça

Embora uma pequena proporção de pacientes não–caucasianos tenha sido incluída nos estudos clínicos controlados, a eficácia de ranolazina em pacientes não-caucasianos não foi suficientemente avaliada.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Riscard® pode causar tonturas e desmaio. Não é indicado dirigir veículos, operar máquinas e deve-se evitar qualquer atividade que exija atenção.

Este medicamento não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outras drogas sobre a ranolazina: dados *in vitro* indicam que a ranolazina é um substrato do CYP3A e, em menor grau, do CYP2D6. A ranolazina também é um substrato da glicoproteína P.

Inibidores fortes do CYP3A: não utilizar **Riscard®** com inibidores fortes do CYP3A, incluindo cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, indinavir e saquinavir.

Inibidores moderados do CYP3A: limitar a dose de **Riscard®** a 500 mg duas vezes ao dia em pacientes que usem inibidores moderados do CYP3A, incluindo diltiazem, verapamil, eritromicina, fluconazol e produtos contendo toranja ou suco de toranja (*grapefruit*).

Inibidores do P-gp: o uso concomitante de **Riscard®** e inibidores do P-gp, tais como a ciclosporina e o verapamil, pode resultar em aumento das concentrações de ranolazina. Verapamil (120 mg três vezes ao dia) aumenta as concentrações no estado estacionário da ranolazina 2,2 vezes. Recomenda-se uma titulação cuidadosa da dose de **Riscard®** em pacientes tratados com inibidores da P-gp. Pode ser necessária uma titulação baixa de **Riscard®.**

Ajustar a dose de **Riscard®** com base na resposta clínica em pacientes tratados concomitantemente com inibidores do P-gp como a ciclosporina.

Indutores do CYP3A: não utilizar **Riscard®** com indutores do CYP3A tais como rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Efeito da ranolazina sobre outras drogas: *in vitro*, a ranolazina e seu metabólito O-demetilado são inibidores fracos do CYP3A e inibidores moderados do CYP2D6 e P-gp.

Drogas transportadas pelo transportador de cátions orgânico do tipo 2 (OCT2): o OCT-2 é uma proteína de membrana encontrada primariamente nos rins, sendo responsável pela excreção de cátions orgânicos, como a metformina. Houve aumento da exposição plasmática da metformina (1000 mg, duas vezes ao dia) em 1,4 e 1,8 vezes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando coadministrada com ranolazina 500 mg e 1000 mg, duas vezes ao dia, respectivamente. A exposição a outros substratos da OCT2, incluindo, mas não limitando, ao pindolol e vareniclina, pode ser afetada em um grau similar. Quando **Riscard®** 1000 mg, duas vezes ao dia é coadministrado com metformina, a dose de metformina não deve exceder 1700 mg/dia. Deve haver o acompanhamento dos níveis glicêmicos e do risco associado ao aumento da exposição à metformina. A exposição à metformina não foi significantemente aumentada quando administrada com **Riscard®** 500 mg/duas vezes ao dia.

Drogas metabolizadas pelo CYP3A: Limitar a dose de sinvastatina a 20 mg uma vez ao dia em pacientes que estejam usando **Riscard®** concomitantemente. Um ajuste de dose de outro substrato sensível do CYP3A (ex: lovastatina) e substratos do CYP3A com uma faixa terapêutica estreita (ex: ciclosporina, tacrolimo, sirolimo) pode ser necessário, pois **Riscard®** pode aumentar a concentração plasmática destas drogas.

Drogas transportadas pelo P-gp: o resultado do uso concomitante de ranolazina e digoxina é um aumento da exposição à digoxina. A dose de digoxina deve ser ajustada.

Drogas metabolizadas pelo CYP2D6: a exposição aos substratos do CYP2D6, como metoprolol propafenona e fecainida ou, em menor grau, os antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos, pode ser aumentada durante a coadministração com **Riscard®** e a redução das doses dessas drogas pode ser necessária.

O potencial de inibição do CYP2B6 não foi avaliado. Aconselha-se cuidado durante a coadministração com substratos do CYP2B6 (por exemplo, bupropiona, efavirenz, ciclofosfamida).

Atorvastatina: **Riscard®** 1000 mg duas vezes ao dia aumentou a Cmax e AUC da atorvastatina 80 mg uma vez ao dia em 1,4 e 1,3 vezes, respectivamente, e alterou a Cmax e AUC dos metabólitos da atorvastatina em menos de 35%. A limitação da dose de atorvastatina e o monitoramento clínico apropriado devem ser considerados ao tomar **Riscard®**. A limitação da dose de outras estatinas, metabolizada pelo CYP3A4 (por exemplo, lovastatina), deve ser considerada ao administrar **Riscard®.**

Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo: Foram observadoa aumentos nas concentrações plasmáticas de tacrolimus (substrato do CYP3A4), em pacientes após a administração de ranolazina. Recomenda-se que os níveis sanguíneos de tacrolimus sejam monitorados quando co-administrados com **Riscard®** e que a dosagem de tacrolimus é ajustada adequadamente. Isso também é recomendado para outros substratos do CYP3A4 com uma faixa terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina, sirolimo, everolimo).

Existe um risco teórico de que o tratamento concomitante de ranolazina com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc possa originar uma interação farmacodinâmica e aumentar o possível risco de arritmias ventriculares. Exemplos de tais drogas incluem certos anti-histamínicos (por exemplo, terfenadina, astemizol, mizolastina), certos antiarrítmicos (por exemplo, quinidina, disopiramida, procainamida), eritromicina e antidepressivos tricíclicos (por exemplo, imipramina, doxepina, amitriptilina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha **Riscard®** em temperatura ambiente (15º a 30ºC), protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação**.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Riscard® 500 mg: comprimido revestido oval laranja claro com um lado gravado “500” e outro liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Iniciar o tratamento com **Riscard®** com uma dose de 500 mg duas vezes ao dia e aumentar para 1000 mg duas vezes ao dia, se necessário, com base nos sintomas clínicos.

A dose máxima diária recomendada de **Riscard®** é 1000 mg duas vezes ao dia.

Riscard® pode ser tomado juntamente com as refeições ou no intervalo entre elas.

Se uma dose de **Riscard®** for esquecida, a dose seguinte deverá ser tomada no horário previsto normalmente sem ser dobrada.

Ajustes das doses podem ser necessários quando **Riscard®** é usado em combinação com outras drogas. Limitar a dose máxima de **Riscard®** a 500 mg duas vezes ao dia nos pacientes que utilizam inibidores moderados do CYP3A, tais como diltiazem, verapamil e eritromicina. O uso de **Riscard®** com os inibidores fortes do CYP3A é contraindicado.

O uso de inibidores do P-gp, tais como a ciclosporina, pode aumentar a exposição ao **Riscard®** que deve ter sua dose ajustada com base na resposta clínica.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram observados os efeitos adversos com **Riscard®** de intensidade leve a moderada com as seguintes frequências:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10).

Desordem no sistema nervoso central: tontura e dor de cabeça.

Desordem cardíaca: palpitações.

Desordem gastrointestinal: constipação intestinal, náusea, vômito e dispepsia.

Desordens gerais: astenia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Desordem no metabolismo e nutrição: anorexia, diminuição do apetite e desidratação.

Desordem psiquiátrica: ansiedade, insônia, estado confusional e alucinação.

Desordem no sistema nervoso central: letargia, síncope vaso-vagal (intensidade severa), hipoestesia, sonolência, tremor, tontura postural e parestesia.

Doenças oculares: visão turva, distúrbio visual e diplopia.

Desordem do ouvido e labirinto: vertigem e zumbido.
Desordem vascular: rubor, bradicardia, hipotensão e hipotensão ortostática.
Desordem respiratória, torácica e mediastino: dispneia, tosse, epistaxe e fibrose pulmonar.
Desordem gastrointestinal: boca seca, dor abdominal, flatulência e desconforto estomacal.
Desordem da pele e tecido subcutâneo: hiper-hidrose e prurido.
Desordem de músculo esquelético e tecido conjuntivo: dor nas extremidades, cãibras musculares, inchaço das articulações e fraqueza muscular.
Desordem renal e urinária: cromatúria, disúria e hematúria.
Desordens gerais: fadiga e edema periférico.
Exames laboratoriais: eosinofilia, uremia (aumento da ureia no sangue), aumento da creatinina sanguínea, intervalo corrigido prolongado do intervalo QT, aumento da contagem de plaquetas ou glóbulos brancos e diminuição de peso.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000).
Desordem psiquiátrica: desorientação.
Desordens do sistema nervoso: amnésia, nível de consciência deprimido, perda de consciência, coordenação anormal, distúrbio da marcha e parosmia.
Desordens cardíacas: frieza periférica.
Desordens do ouvido e do labirinto: deficiência auditiva.
Desordens respiratórios, torácicos e mediastinais: aperto na garganta.
Desordens gastrointestinais: pancreatite, duodenite erosiva e hipoestesia oral.
Desordens da pele e tecido subcutâneo: angioedema, dermatite alérgica, urticária, suor frio e erupção cutânea.
Desordens renais e urinária: insuficiência renal aguda e retenção urinária.
Desordem no sistema reprodutivo: disfunção erétil.
Exames laboratoriais: trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia e níveis elevados da enzima hepática.
Desordem no metabolismo e nutrição: hiponatremia.

Baseadas nos estudos clínicos
Em função dos estudos clínicos serem realizados sob condições muito diferentes, as frequências de reações adversas observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente a estudos clínicos de outra droga e podem não refletir as frequências observadas na prática.

Um total de 2018 pacientes com angina crônica foi tratado com ranolazina em estudos clínicos controlados. Dos pacientes tratados com ranolazina, 1026 foram incluídos em três estudos randomizados, duplo-cego, controlados com placebo (CARISA, ERICA, MARISA) com até 12 semanas de duração. Adicionalmente, após a conclusão do estudo, 1251 pacientes receberam tratamento com ranolazina em estudos abertos de longa duração, 1227 pacientes foram expostos a ranolazina por mais de 1 ano, 613 pacientes por mais de 2 anos, 531 pacientes por mais de 3 anos e 326 pacientes por mais de 4 anos.

Nas doses recomendadas, cerca de 6% dos pacientes descontinuaram o tratamento com ranolazina devido a algum evento adverso em estudos controlados em pacientes com angina, comparado a cerca de 3% com o placebo.

Os eventos adversos mais comuns que levaram a descontinuação do tratamento com ranolazina, quando comparado ao placebo foram tontura (1.3% versus 0.1%), náusea (1% versus 0%), astenia, constipação intestinal e dor de cabeça (cerca de 0,5% versus 0% cada). Doses acima de 1000 mg duas vezes ao dia são menos toleradas.

Em estudos clínicos controlados em pacientes com angina, as reações adversas reportadas com maior frequência relacionadas ao tratamento (com incidência > 4 % e mais comum no **Riscard®** que no placebo) foram tontura (6,2%), cefaleia (5,5%), constipação intestinal (4,5%) e náusea (4,4%). A tontura pode estar relacionada à dose. Em estudos abertos de tratamento em longo prazo, um perfil similar de reações adversas foi observado.

Observou-se um aumento da incidência de eventos adversos nos pacientes tratados com ranolazina no estudo RIVER-PCI, em que pacientes com revascularização incompleta pós-PCI receberam ranolazina até 1000 mg duas vezes ao dia ou placebo por aproximadamente 70 semanas. Neste estudo, houve uma taxa de notificação mais alta de insuficiência cardíaca congestiva no grupo da ranolazina (2,2% vs 1,0% no placebo). Além disso, o ataque isquêmico transitório ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com ranolazina 1000 mg duas vezes ao dia em comparação com placebo (1,0% vs 0,2%, respectivamente). No entanto, a incidência de acidente vascular cerebral foi semelhante entre os grupos de tratamento (ranolazina 1,7% vs placebo 1,5%).

Alterações nos exames laboratoriais

Riscard® produz elevações na creatinina sérica em 0.1 mg/dL, independentemente da função renal prévia, provavelmente devido à inibição da secreção tubular da creatinina. Essa elevação tem um início rápido, não demonstrando sinais de progresso durante terapia de longo prazo, sendo reversível após a descontinuação de **Riscard®** e não é acompanhada por alterações na

medida do BUN (Nitrogênio Ureico Sanguíneo). Em voluntários saudáveis, **Riscard®** 1000 mg duas vezes ao dia não apresentou efeito sobre a taxa de filtração glomerular. Após o início do tratamento com **Riscard®** em pacientes com insuficiência renal grave, foram reportados aumentos mais acentuados e progressivos da creatinina sérica, associados ao aumento do nitrogênio ureico ou potássio, indicando uma insuficiência renal aguda.

Baseadas na experiência pós-comercialização em outros países

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-registro de **Riscard®**. Como essas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à droga:

- Desordens do sistema nervoso: tremor, parestesia, coordenação anormal, mioclonia e outros eventos adversos neurológicos graves foram relatados durante o uso do **Riscard®**. O início do evento adverso muitas vezes foi associado ao aumento da dosagem do **Riscard®** ou ao tempo de exposição. Muitos pacientes relataram melhora nos sintomas após diminuição da dosagem ou descontinuação do medicamento.
- Desordens do metabolismo e nutrição: Casos de hipoglicemia foram reportados em pacientes diabéticos em uso de medicamentos hipoglicemiantes.
- Desordens psiquiátricas: alucinação.
- Desordem renal e urinária: disúria e retenção urinária.
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: angioedema, erupção cutânea e prurido.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Hipotensão, prolongamento QT, bradicardia, atividade mioclônica, tremor grave, marcha/coordenação instável, tontura, náusea, vômito, disfasia e alucinações foram relatados em casos de overdose com **Riscard®**. Em casos extremos foram reportados desfechos fatais.

Em estudos clínicos, alta exposição intravenosa resultou em diplopia, parestesia, confusão e síncope.

Em adição às medidas gerais de suporte, um monitoramento contínuo do ECG deve ser assegurado, em caso de superdose.

Uma vez que a ligação da ranolazina às proteínas plasmáticas é em torno de 62%, é pouco provável que a hemodiálise seja eficaz na eliminação da ranolazina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.0974.0232

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

Fabricado por:

Menarini - Von Heyden GmbH

Dresden - Alemanha

Importado por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP.

CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/04/2022		10451- NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: Identificação de medicamento, 4 e 5 VPS: Identificação de medicamento, 5 e 7	VP VPS	30 e 60 comprimidos
16/12/2021	7328063/21-1	Notificação de alteração de bula – RDC 60/12	15/01/2020	0140329/20-0	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	23/11/2021	VPS: 3 e 5	VPS	30 e 60 comprimidos
22/04/2021	1553856/21-7	Notificação de alteração de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 9	VPS	30 e 60 comprimidos

15/01/2020	0140173/20-4	Notificação de alteração de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 VP: 3, 4, 8, 9	VP/VPS	30 e 60 comprimidos
22/11/2018	1106242/18-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	30 e 60 comprimidos

Riscard®
(ranolazina)

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda

500 mg e 1000 mg

Comprimido revestido de liberação prolongada

Bula do Profissional da Saúde

Riscard®

ranolazina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido de 500 mg em embalagem com 30 ou 60 comprimidos.

Comprimido revestido de 1000 mg em embalagem com 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Comprimido revestido de liberação prolongada

Riscard® 500 mg:

Cada comprimido contém:

ranolazina ..... 500 mg

Excipientes: celulose microcristalina, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, hipromelose, estearato de magnésio, hidróxido de sódio, macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e cera de carnaúba.

Riscard® 1000 mg:

Cada comprimido contém:

ranolazina ..... 1000 mg

Excipientes: celulose microcristalina, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, hipromelose, estearato de magnésio, hidróxido de sódio, triacetina, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e cera de carnaúba.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Riscard® é indicado para o tratamento de angina crônica.

Riscard® pode ser utilizado em monoterapia se o tratamento inicial com betabloqueadores não foi bem tolerado ou foi inefetivo, ou se o tratamento com betabloqueadores é contraindicado.

Riscard® também pode ser utilizado como terapia adjuvante aos betabloqueadores, nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs), além de terapias de antiagregação plaquetária e hipolipemiantes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança de **Riscard®** no tratamento dos pacientes com angina crônica, quando administrado isoladamente ou em associação com outro agente antianginoso.

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) foi um estudo realizado com 823 pacientes portadores de angina crônica, randomizados para receber 12 semanas de tratamento com **Riscard®** 750 mg, 1000 mg ou placebo, duas vezes ao dia, os quais mantiveram o uso de doses diárias de atenolol 50 mg, anlodipino 5 mg ou diltiazem de liberação prolongada 180 mg. Os nitratos sublinguais foram utilizados nesse estudo, quando necessário. **Riscard®**, em ambas as doses, demonstrou eficácia superior ao placebo ($p < 0,05$) em prolongar o tempo de exercício, de acordo com o teste ergométrico (protocolo de Bruce), tanto no vale dos níveis plasmáticos (12 horas após a administração) quanto no pico (4 horas após a administração), com mínimos efeitos sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca.

O uso de **Riscard®** resultou em significativa redução no número de ataques anginosos ($p < 0,001$) e no uso de nitratos de curta ação ($p < 0,001$). Não houve desenvolvimento de tolerância ao **Riscard®** após 12 semanas de terapia. Não foi observado aumento de recidivas de ataques de angina, avaliado pela duração do exercício, após uma descontinuação abrupta de **Riscard®**.

No estudo ERICA (Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina), **Riscard®** foi avaliado em pacientes com angina crônica que permaneceram sintomáticos apesar de serem tratados com uma dose máxima de um agente antianginoso. Foram randomizados 565 pacientes para receber uma dose inicial de **Riscard®** 500 mg duas vezes ao dia ou placebo durante 1 semana, seguido por 6 semanas de tratamento com **Riscard®** 1000 mg duas vezes ao dia ou placebo, em adição ao tratamento concomitante com anlodipino 10 mg uma vez ao dia. Além disso, 45% da

população do estudo também recebeu nitratos de longa ação. Nitratos sublinguais foram usados quando necessário para tratar os episódios de angina.

Reduções estatisticamente significantes na frequência dos ataques anginosos (p= 0,028) e no uso de nitroglicerina (p= 0,014) foram observadas com **Riscard®** em comparação com o placebo.

O estudo MARISA avaliou as doses de ranolazina em monoterapia. Cento e noventa e um pacientes foram randomizados para receber **Riscard®** 500 mg duas vezes ao dia, 1000 mg duas vezes ao dia, 1500 mg duas vezes ao dia ou placebo, por 1 semana, de acordo com um desenho cross-over. **Riscard®** foi significativamente superior ao placebo em prolongar o tempo de exercício (24 segundos com 500 mg duas vezes ao dia para 46 segundos com 1500 mg duas vezes ao dia) e o tempo para a ocorrência do próximo episódio anginoso e aparecimento de 1 mm de infra desnivelamento do segmento ST em todas as doses avaliadas com a observação da relação dose-resposta.

No estudo MERLIN-TIMI 36 (n= 6.560), estudo clínico controlado versus placebo, em pacientes com síndrome coronariana aguda não foram demonstrados benefícios na avaliação do desfecho. Entretanto, o estudo demonstrou benefícios em relação aos riscos de eventos pró-arrítmicos, como as arritmias ventriculares que foram menos comuns com a ranolazina e não houve diferença entre **Riscard®** e placebo no risco de mortalidade por todas as causas (risco relativo da ranolazina: placebo 0,99 com um limite superior de confiança de 95% de 1,22).

Referências

1. Chaitman B.R. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. JAMA 2004; 291(3): 309-316.
2. Stone P.H. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. Journal of the American College of Cardiology 2006; 48(3): 566-575.
3. Chaitman B.R. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol. 2004 Apr 21;43(8):1375-82.
4. Morrow D.A. et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. JAMA 2007; 297(16): 1775-1783.

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

O mecanismo de ação dos efeitos antianginosos da ranolazina ainda não foi bem determinado.

A ranolazina possui efeitos antianginosos e anti-isquêmicos que não dependem de reduções na frequência cardíaca ou na pressão sanguínea. Na isquemia miocárdica há um aumento intracelular de sódio e cálcio favorecendo o aparecimento de arritmias, aumento da tensão na parede do ventrículo esquerdo com alteração no relaxamento ventricular e aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. A ranolazina, em níveis terapêuticos, pode inibir a corrente tardia de sódio (I_{Na}) nas células cardíacas. Isso reduz o acúmulo de sódio intracelular com consequente redução da sobrecarga intracelular de cálcio durante a isquemia. Essa redução da sobrecarga de cálcio celular melhora o relaxamento miocárdico, por redução da tensão na parede do ventrículo esquerdo e consequentemente melhorando a função diastólica.

Entretanto, a relação desta inibição e os sintomas da angina são incertos.

O efeito de prolongamento do intervalo QT da ranolazina no eletrocardiograma é resultado da inibição dos canais de potássio (I_{Kr}), prolongando o potencial de ação ventricular.

Efeitos hemodinâmicos: Pacientes com angina crônica tratados com **Riscard®**, em estudos clínicos controlados, apresentaram alterações mínimas na frequência cardíaca média (< 2 bpm) e na pressão arterial sistólica (< 3 mmHg). Resultados semelhantes foram observados em subgrupos de pacientes com insuficiência cardíaca NYHA Classe I ou II, diabetes ou doença reativa das vias aéreas e em pacientes idosos.

Efeitos eletrocardiográficos: Aumentos no intervalo QTc relacionados a dose e concentração plasmática, redução na amplitude da onda T e, em alguns casos, ondas T entalhadas foram observadas em pacientes tratados com **Riscard®**. Esses efeitos podem ser causados pela ranolazina e não pelos seus metabólitos. A relação entre a alteração no QTc e a concentração plasmática da ranolazina é linear, com um alargamento do intervalo de cerca de 2.6 mseg/1000 ng/mL, através de exposições correspondentes a doses várias vezes mais elevadas que a dose máxima recomendada de 1000 mg duas vezes ao dia. A variação dos níveis sanguíneos obtidos após uma dada dose de ranolazina fornece uma vasta gama de efeitos sobre o QTc. Na T_{max}, após a repetição da dose de 1000 mg duas vezes ao dia, a alteração média no QTc é de cerca de

6 mseg, mas em 5% da população com a concentração plasmática aumentada, o prolongamento do QTc é de pelo menos 15 mseg. Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve ou moderada, a relação entre o nível plasmático de ranolazina e QTc é muito mais acentuada.
Idade, peso, sexo, raça, frequência cardiaca, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes e insuficiência renal não alteram o declive da relação QTc-concentração da ranolazina.
Nenhum efeito pró-arrítmico foi observado após registro de 7 dias com Holter em 3.162 pacientes com síndrome coronariana aguda tratados com **Riscard®**. Ocorreu uma significativa redução de incidência de arritmias (taquicardia ventricular, bradicardia, taquicardia supraventricular, fibrilação atrial) em pacientes tratados com **Riscard®** (80%) versus placebo (87%), incluindo taquicardia ventricular ≥ 3 batimentos (52% versus 61%). Entretanto, essa diferença não significou uma redução na mortalidade, redução na hospitalização por arritmia ou redução nos sintomas da arritmia.

Propriedades Farmacocinéticas:
A ranolazina é extensivamente metabolizada no intestino e no fígado e sua absorção é altamente variável. Por exemplo, na dose de 1000 mg duas vezes ao dia, a Cmáx média no estado estacionário foi de 2600 ng/mL, com limites de confiança 95% de 400 e 6.100 ng/mL. A farmacocinética dos enantiômeros R(+) e S(-) da ranolazina são similares em voluntários saudáveis. A meia-vida terminal aparente da ranolazina é de 7 horas. O estado de equilíbrio é, geralmente, atingido com 3 dias da dosagem duas vezes ao dia de **Riscard®**. No estado de equilíbrio acima da faixa de doses de 500 a 1000 mg duas vezes ao dia, Cmáx e AUC_{0-t} aumentam ligeiramente proporcionalmente à dose, 2.5 e 2.7 vezes, respectivamente. Com a dosagem duas vezes ao dia, a relação do pico da concentração plasmática de ranolazina é 0,3 a 0,6. A farmacocinética da ranolazina não é afetada pela idade, sexo ou alimentação.

Absorção e distribuição: Após administração oral de **Riscard®**, as concentrações dos picos plasmáticos da ranolazina são atingidas entre 2 e 5 horas. Após administração oral de ranolazina-C^{14}como solução, 73% da dose é sistematicamente disponível como ranolazina ou metabólitos. A biodisponibilidade da ranolazina proveniente dos comprimidos de **Riscard®** com relação àquela proveniente da solução é de 76%. A ranolazina é um substrato da glicoproteína P (P-gp). Portanto, inibidores do P-gp podem aumentar a absorção da ranolazina.

A alimentação não tem efeito importante sobre a Cmáx e a AUC da ranolazina. Assim sendo, **Riscard®** pode ser tomado antes ou depois das refeições. Acima da faixa de concentração de 0,25 a 10 µg/mL, a ranolazina encontra-se ligada às proteínas plasmáticas humanas em aproximadamente 62%.

Metabolismo e excreção: A ranolazina é metabolizada principalmente pelo CYP3A e, em menor extensão, pelo CYP2D6. Após uma dose oral única da solução de ranolazina, aproximadamente 75% da dose é excretada na urina e 25% nas fezes. A ranolazina é metabolizada rápida e extensivamente no fígado e intestino; menos que 5% são excretados sob a forma inalterada na urina e nas fezes. A atividade farmacológica dos metabólitos ainda não está bem caracterizada. Após atingir o estado de equilíbrio com 500 mg a 1500 mg duas vezes ao dia, os quatro metabólitos mais abundantes no plasma possuem faixas de valores de AUC de cerca de 5% a 33% daquela da ranolazina e apresentam faixa de meia-vida aparente de 6 a 22 horas.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade.

A ranolazina foi testada com resultados negativos para potencial genotóxicos nos seguintes ensaios: ensaio de mutação bacteriano de Ames, ensaio de *Saccharomyces* para conversão do gene mitótico, ensaio de aberrações cromossomiais em células de ovário (CHO) de hamster chinês, ensaio de mutação genética em mamíferos (CHO/HGPRT) e ensaio de micronúcleos de medula óssea de ratos e camundongos.

Não houve evidência de potencial carcinogênico em camundongos ou ratos. A maior dose oral utilizada nos estudos de carcinogenicidade foi de 150 mg/kg/dia durante 21 meses em ratos (900 mg/m2/dia) e 50 mg/kg/dia durante 24 meses em camundongos (150 mg/m2/dia). Estas doses máximas toleradas são 0,8 e 0,1 vezes, respectivamente, a dose máxima diária recomendada em humanos (MRHD) de 2000 miligramas em uma área de superfície.

Um estudo publicado reportou que a ranolazina promoveu formação de tumor e progresso da malignidade quando administrada em camundongos transgênicos APC (min/+) numa dose de 30 mg/kg duas vezes ao dia. O significado clínico deste achado não é claro.

Em ratos machos e fêmeas, a administração oral de ranolazina que produziu exposições (AUC) foi de aproximadamente 3 ou 5 vezes maiores que o MRHD, respectivamente, sem efeito na fertilidade.

Estudos toxicológicos sobre a reprodução

Estudos sobre a reprodução animal com ranolazina foram realizados em ratos e coelhos. Houve uma redução do peso corpóreo e aumento da incidência de deformação do esterno e ossificação reduzida do crânio e ossos pélvicos em fetos de ratas grávidas na dose de 400 mg/kg/dia (2 vezes a MRHD). Uma redução da ossificação do esterno foi observada em fetos de coelhas grávidas na dose de 150 mg/kg/dia (1,5 vezes a MRHD). Estas doses em ratos e coelhos foram associadas com um aumento das taxas de mortalidade materna.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, os resultados indicam um possível efeito negativo na fertilidade em ratos machos nos grupos de alta dose de ranolazina, onde foi observada atrofia dos testículos e do epididimo. Também foi observado retardo no crescimento dos fetos, mas não malformação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Riscard® é contraindicado para pacientes:

• em uso de inibidores fortes do CYP3A;

• em uso de indutores do CYP3A;

• em caso de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação;

• com cirrose hepática ou insuficiência hepática moderada ou grave;

• uso concomitantemente com agentes antiarrítmicos de classe Ia (ex. quinidina) ou classe III (ex. dofetilida, sotalol, amiodarona), eritromicina e alguns antipsicóticos (ex. tioridazina, ziprasidona);

• com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Prolongamento do intervalo QT

A ranolazina bloqueia canais I_{Kr} e prolonga o intervalo QTc de maneira relacionada à dose.

Experiência clínica em uma população com síndrome coronariana aguda não demonstrou aumento do risco de pró-arritmia ou morte súbita. Entretanto, há pouca experiência com altas doses (>1000 mg duas vezes ao dia), outras drogas que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos de classe I (ex. quinidina) ou classe III (ex. dofetilida, sotalol) exceto amiodarona, variantes do canal de potássio que resultam em um intervalo QT longo, em

pacientes com histórico familiar (ou congênito) de síndrome do intervalo QT longo ou em pacientes com conhecido prolongamento do intervalo QT adquirido.

Uma análise populacional de dados combinados de pacientes e voluntários saudáveis demonstrou que a inclinação da relação concentração plasmática-QTc foi estimada em 2,4 mseg por 1000 ng/ml, o que é aproximadamente igual a um aumento de 2 a 7 mseg ao longo o intervalo de concentração plasmática da ranolazina de 500 a 1000 mg duas vezes ao dia. Portanto, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com histórico de síndrome do QT longo congênito ou familiar, em pacientes com prolongamento conhecido do intervalo QT adquirido e em pacientes tratados com medicamentos que afetam o intervalo QTc (consulte contraindicações).

Atividade de CYP2D6

O risco de aumento da exposição que leva a eventos adversos é maior em pacientes sem atividade do CYP2D6 (metabolizadores fracos, MP) do que indivíduos com capacidade metabolizadora do CYP2D6 (metabolizadores extensos, EM). Na ranolazina 500 mg duas vezes ao dia, indivíduos sem atividade do CYP2D6 (metabolizadores fracos, MP) apresentaram AUC 62% maior do que indivíduos com capacidade metabolizadora do CYP2D6 (metabolizadores extensos, EM).

Uso em populações específicas

Gravidez

Categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Há uma quantidade limitada de dados no uso da ranolazina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade embrionária. O risco potencial em humano é desconhecido. **Riscard®** não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Dados em animais

Foram realizados estudos de toxicidade embriofetal em ratos e coelhos administrados por via oral com ranolazina durante a organogênese. Em ratos, observou-se diminuição do peso fetal e ossificação reduzida em doses (correspondendo a 4 vezes a AUC para o MRHD) que causaram

perda de peso materna. Não foram observados efeitos fetais adversos em nenhuma das espécies expostas (AUC) à ranolazina em exposições (AUC) iguais ao MRHD.
Não existem estudos adequadamente bem controlados em mulheres grávidas. **Riscard®** não deve ser utilizado durante a gravidez ao menos que seja claramente necessário.

Amamentação

Não existem dados da presença da ranolazina no leite humano e seus efeitos causados em lactentes ou na produção de leite. No entanto, a ranolazina esteve presente no leite de ratas. Ratas fêmeas adultas receberam ranolazina por via oral do dia 6 da gestação até o dia 20 pós-natal. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento dos filhotes, comportamento ou parâmetros de reprodução no nível de dosagem materna de 60 mg/kg/dia (igual ao MHRD baseado na AUC). Nas doses tóxicas para a mãe, filhotes machos e fêmeas exibiram aumento da mortalidade e diminuição do peso corporal, e filhotes fêmeas apresentaram aumento da atividade motora. Os filhotes foram potencialmente expostos a baixas quantidades de ranolazina pelo leite materno.
Riscard® não deve ser utilizado durante a amamentação. No entanto, os benefícios do desenvolvimento e saúde do aleitamento materno devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe na administração de **Riscard®** e quaisquer possíveis efeitos adversos na amamentação infantil com **Riscard®** ou com a condição materna subjacente.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de **Riscard®** ainda não foram estabelecidos em pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Dos pacientes com angina crônica tratados com **Riscard®** em estudos controlados, 496 (48%) tinham ≥ 65 anos de idade e 114 (11%) tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças globais na eficácia entre pacientes idosos e jovens. Não houve diferença na segurança para os pacientes ≥ 65 anos de idade, em comparação com pacientes mais jovens. No entanto, os pacientes ≥ 75 anos de idade em uso de **Riscard®**, em comparação com placebo, apresentaram uma maior incidência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação da droga devido a eventos adversos. Em geral, a seleção da dose em pacientes idosos deve ser iniciada com faixa de dosagem baixa, refletindo o aumento da frequência da diminuição da função

hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. Idosos podem apresentar maior exposição à ranolazina devido à diminuição da função renal relacionada à idade. A incidência de eventos adversos foi superior em idosos.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Riscard® é contraindicado em pacientes com cirrose hepática. Em um estudo com pacientes cirróticos, a $C_{máx}$ da ranolazina aumentou 30% em pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A), mas aumentou 80% em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B) em comparação com pacientes sem insuficiência hepática. Esse aumento não foi suficiente para explicar o aumento de 3 vezes no prolongamento do intervalo QT encontrado em pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve ou moderada.

A farmacocinética da ranolazina foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Não existem dados em pacientes com insuficiência hepática grave. A AUC da ranolazina não foi afetada em pacientes com comprometimento hepático leve, mas aumentou 1,8 vezes em pacientes com insuficiência moderada. O prolongamento do intervalo QT foi mais evidenciado nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Um estudo farmacocinético de **Riscard®** em pacientes com insuficiência renal grave (CrCL <30 mL/min) foi interrompido quando 2 de 4 pacientes desenvolveram insuficiência renal aguda após administração de **Riscard®** 500 mg duas vezes ao dia por 5 dias (fase inicial), seguido por 1000 mg duas vezes ao dia (1 dose em um indivíduo e 11 doses no outro). Aumentos de creatinina, ureia e potássio foram observados em 3 indivíduos durante a fase inicial de 500 mg. Um paciente necessitou de hemodiálise, enquanto os outros 2 pacientes melhoraram com a descontinuação do medicamento. Monitore periodicamente a função renal em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Interrompa **Riscard®** se houver insuficiência renal aguda.

Comparada com pacientes sem insuficiência renal, a $C_{máx}$ aumentou entre 40% e 50% em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave sugerindo um aumento similar na exposição em pacientes com falência renal independente do grau da insuficiência. A farmacocinética da ranolazina não foi avaliada em pacientes em diálise.

A insuficiência renal aguda foi observada em alguns pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) enquanto estiver administrando **Riscard®**. Se houver insuficiência renal aguda (por exemplo, aumento acentuado da creatinina sérica associada ao aumento do nitrogênio da ureia no sangue [BUN]), interrompa o **Riscard®** e trate-o adequadamente.

Monitore a função renal após o início do tratamento, e periodicamente, em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (CrCL <60 mL/min) para aumentos na creatinina sérica acompanhados por um aumento no BUN.

Recomenda-se uma titulação cuidadosa da dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração da creatinina de 30 a 80 ml/min)

Uso em pacientes com insuficiência cardíaca

Riscard® possui efeitos mínimos sobre a frequência cardíaca e pressão arterial em pacientes com angina e insuficiência cardíaca NYHA classes I a IV. Não é necessário ajuste da dose de **Riscard®** em pacientes com insuficiência cardíaca.

Uso em pacientes com diabetes mellitus

Uma avaliação dos dados de farmacocinética de pacientes com angina e voluntários saudáveis não demonstrou nenhum efeito do diabetes na farmacocinética da ranolazina. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes portadores de diabetes.

Riscard® produz uma pequena redução na HbA1c em pacientes com diabetes. O significado clínico desse fato é desconhecido. **Riscard®** não deve ser considerado como um tratamento para o diabetes.

Pacientes com baixo peso corpóreo

A incidência de eventos adversos foi maior em pacientes com baixo peso corpóreo (≤ 60 kg). Em indivíduos com 40 kg, a exposição foi estimada em 1,4 vezes mais elevada, quando comparado aos indivíduos de 70 kg. O ajuste de dose em pacientes com baixo peso corpóreo deve ser realizado com cautela.

Raça

Embora uma pequena proporção de pacientes não–caucasianos tenha sido incluída nos estudos clínicos controlados, a eficácia de ranolazina em pacientes não-caucasianos não foi suficientemente avaliada.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Riscard® pode causar tonturas e desmaio. Não é indicado dirigir veículos, operar máquinas e deve-se evitar qualquer atividade que exija atenção.

Riscard® 1000 mg contém LACTOSE.

Este medicamento não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outras drogas sobre a ranolazina: dados *in vitro* indicam que a ranolazina é um substrato do CYP3A e, em menor grau, do CYP2D6. A ranolazina também é um substrato da glicoproteína P.

Inibidores fortes do CYP3A: não utilizar **Riscard®** com inibidores fortes do CYP3A, incluindo cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, indinavir e saquinavir.

Inibidores moderados do CYP3A: limitar a dose de **Riscard®** a 500 mg duas vezes ao dia em pacientes que usem inibidores moderados do CYP3A, incluindo diltiazem, verapamil, eritromicina, fluconazol e produtos contendo toranja ou suco de toranja (*grapefruit*).

Inibidores do P-gp: o uso concomitante de **Riscard®** e inibidores do P-gp, tais como a ciclosporina e o verapamil, pode resultar em aumento das concentrações de ranolazina. Verapamil (120 mg três vezes ao dia) aumenta as concentrações no estado estacionário da ranolazina 2,2 vezes. Recomenda-se uma titulação cuidadosa da dose de **Riscard®** em pacientes tratados com inibidores da P-gp. Pode ser necessária uma titulação baixa de **Riscard®.**

Ajustar a dose de **Riscard®** com base na resposta clínica em pacientes tratados concomitantemente com inibidores do P-gp como a ciclosporina.

Indutores do CYP3A: não utilizar **Riscard®** com indutores do CYP3A tais como rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Efeito da ranolazina sobre outras drogas: *in vitro*, a ranolazina e seu metabólito O-demetilado são inibidores fracos do CYP3A e inibidores moderados do CYP2D6 e P-gp.

Drogas transportadas pelo transportador de cátions orgânico do tipo 2 (OCT2): o OCT-2 é uma proteína de membrana encontrada primariamente nos rins, sendo responsável pela excreção de cátions orgânicos, como a metformina. Houve aumento da exposição plasmática da metformina (1000 mg, duas vezes ao dia) em 1,4 e 1,8 vezes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando coadministrada com ranolazina 500 mg e 1000 mg, duas vezes ao dia, respectivamente. A exposição a outros substratos da OCT2, incluindo, mas não limitando, ao pindolol e vareniclina, pode ser afetada em um grau similar. Quando **Riscard®** 1000 mg, duas vezes ao dia é coadministrado com metformina, a dose de metformina não deve exceder 1700 mg/dia. Deve haver o acompanhamento dos níveis glicêmicos e do risco associado ao aumento da exposição à metformina. A exposição à metformina não foi significantemente aumentada quando administrada com **Riscard®** 500 mg/duas vezes ao dia.

Drogas metabolizadas pelo CYP3A: Limitar a dose de sinvastatina a 20 mg uma vez ao dia em pacientes que estejam usando **Riscard®** concomitantemente. Um ajuste de dose de outro substrato sensível do CYP3A (ex: lovastatina) e substratos do CYP3A com uma faixa terapêutica estreita (ex: ciclosporina, tacrolimo, sirolimo) pode ser necessário, pois **Riscard®** pode aumentar a concentração plasmática destas drogas.

Drogas transportadas pelo P-gp: o resultado do uso concomitante de ranolazina e digoxina é um aumento da exposição à digoxina. A dose de digoxina deve ser ajustada.

Drogas metabolizadas pelo CYP2D6: a exposição aos substratos do CYP2D6, como metoprolol propafenona e fecainida ou, em menor grau, os antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos, pode ser aumentada durante a coadministração com **Riscard®** e a redução das doses dessas drogas pode ser necessária.

O potencial de inibição do CYP2B6 não foi avaliado. Aconselha-se cuidado durante a coadministração com substratos do CYP2B6 (por exemplo, bupropiona, efavirenz, ciclofosfamida).

Atorvastatina: **Riscard®** 1000 mg duas vezes ao dia aumentou a Cmax e AUC da atorvastatina 80 mg uma vez ao dia em 1,4 e 1,3 vezes, respectivamente, e alterou a Cmax e AUC dos metabólitos da atorvastatina em menos de 35%. A limitação da dose de atorvastatina e o monitoramento clínico apropriado devem ser considerados ao tomar **Riscard®**.

A limitação da dose de outras estatinas, metabolizada pelo CYP3A4 (por exemplo, lovastatina), deve ser considerada ao administrar **Riscard®.**

Tacrolimo, ciclosporina, sirolimo, everolimo: Foram observadoa aumentos nas concentrações plasmáticas de tacrolimus (substrato do CYP3A4), em pacientes após a administração de ranolazina. Recomenda-se que os níveis sanguíneos de tacrolimus sejam monitorados quando co-administrados com **Riscard®** e que a dosagem de tacrolimus é ajustada adequadamente. Isso também é recomendado para outros substratos do CYP3A4 com uma faixa terapêutica estreita (por exemplo, ciclosporina, sirolimo, everolimo).

Existe um risco teórico de que o tratamento concomitante de ranolazina com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc possa originar uma interação farmacodinâmica e aumentar o possível risco de arritmias ventriculares. Exemplos de tais drogas incluem certos anti-histamínicos (por exemplo, terfenadina, astemizol, mizolastina), certos antiarrítmicos (por exemplo, quinidina, disopiramida, procainamida), eritromicina e antidepressivos tricíclicos (por exemplo, imipramina, doxepina, amitriptilina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha **Riscard®** em temperatura ambiente (15º a 30ºC), protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação**.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Riscard® 500 mg: comprimido revestido oval laranja claro com um lado gravado “500” e outro liso.
Riscard® 1000 mg: comprimido revestido oval amarelo pálido com um lado gravado “1000” e outro liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Iniciar o tratamento com **Riscard®** com uma dose de 500 mg duas vezes ao dia e aumentar para 1000 mg duas vezes ao dia, se necessário, com base nos sintomas clínicos.
A dose máxima diária recomendada de **Riscard®** é 1000 mg duas vezes ao dia.
Riscard® pode ser tomado juntamente com as refeições ou no intervalo entre elas.
Se uma dose de **Riscard®** for esquecida, a dose seguinte deverá ser tomada no horário previsto normalmente sem ser dobrada.
Ajustes das doses podem ser necessários quando **Riscard®** é usado em combinação com outras drogas. Limitar a dose máxima de **Riscard®** a 500 mg duas vezes ao dia nos pacientes que utilizam inibidores moderados do CYP3A, tais como diltiazem, verapamil e eritromicina. O uso de **Riscard®** com os inibidores fortes do CYP3A é contraindicado.
O uso de inibidores do P-gp, tais como a ciclosporina, pode aumentar a exposição ao **Riscard®** que deve ter sua dose ajustada com base na resposta clínica.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram observados os efeitos adversos com **Riscard®** de intensidade leve a moderada com as seguintes frequências:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10).

Desordem no sistema nervoso central: tontura e dor de cabeça.

Desordem cardíaca: palpitações.

Desordem gastrointestinal: constipação intestinal, náusea, vômito e dispepsia.

Desordens gerais: astenia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Desordem no metabolismo e nutrição: anorexia, diminuição do apetite e desidratação.

Desordem psiquiátrica: ansiedade, insônia, estado confusional e alucinação.

Desordem no sistema nervoso central: letargia, síncope vaso-vagal (intensidade severa), hipoestesia, sonolência, tremor, tontura postural e parestesia.

Doenças oculares: visão turva, distúrbio visual e diplopia.

Desordem do ouvido e labirinto: vertigem e zumbido.

Desordem vascular: rubor, bradicardia, hipotensão e hipotensão ortostática.

Desordem respiratória, torácica e mediastino: dispneia, tosse, epistaxe e fibrose pulmonar.

Desordem gastrointestinal: boca seca, dor abdominal, flatulência e desconforto estomacal.

Desordem da pele e tecido subcutâneo: hiper-hidrose e prurido.

Desordem de músculo esquelético e tecido conjuntivo: dor nas extremidades, cãibras musculares, inchaço das articulações e fraqueza muscular.

Desordem renal e urinária: cromatúria, disúria e hematúria.

Desordens gerais: fadiga e edema periférico.

Exames laboratoriais: eosinofilia, uremia (aumento da ureia no sangue), aumento da creatinina sanguínea, intervalo corrigido prolongado do intervalo QT, aumento da contagem de plaquetas ou glóbulos brancos e diminuição de peso.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000).

Desordem psiquiátrica: desorientação.

Desordens do sistema nervoso: amnésia, nível de consciência deprimido, perda de consciência, coordenação anormal, distúrbio da marcha e parosmia.

Desordens cardíacas: frieza periférica.

Desordens do ouvido e do labirinto: deficiência auditiva.

Desordens respiratórios, torácicos e mediastinais: aperto na garganta.

Desordens gastrointestinais: pancreatite, duodenite erosiva e hipoestesia oral.

Desordens da pele e tecido subcutâneo: angioedema, dermatite alérgica, urticária, suor frio e erupção cutânea.

Desordens renais e urinária: insuficiência renal aguda e retenção urinária.

Desordem no sistema reprodutivo: disfunção erétil.

Exames laboratoriais: trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia e níveis elevados da enzima hepática.

Desordem no metabolismo e nutrição: hiponatremia.

Baseadas nos estudos clínicos

Em função dos estudos clínicos serem realizados sob condições muito diferentes, as frequências de reações adversas observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente a estudos clínicos de outra droga e podem não refletir as frequências observadas na prática.

Um total de 2018 pacientes com angina crônica foi tratado com ranolazina em estudos clínicos controlados. Dos pacientes tratados com ranolazina, 1026 foram incluídos em três estudos randomizados, duplo-cego, controlados com placebo (CARISA, ERICA, MARISA) com até 12 semanas de duração. Adicionalmente, após a conclusão do estudo, 1251 pacientes receberam tratamento com ranolazina em estudos abertos de longa duração, 1227 pacientes foram expostos a ranolazina por mais de 1 ano, 613 pacientes por mais de 2 anos, 531 pacientes por mais de 3 anos e 326 pacientes por mais de 4 anos.

Nas doses recomendadas, cerca de 6% dos pacientes descontinuaram o tratamento com ranolazina devido a algum evento adverso em estudos controlados em pacientes com angina, comparado a cerca de 3% com o placebo.

Os eventos adversos mais comuns que levaram a descontinuação do tratamento com ranolazina, quando comparado ao placebo foram tontura (1.3% versus 0.1%), náusea (1% versus 0%), astenia, constipação intestinal e dor de cabeça (cerca de 0,5% versus 0% cada). Doses acima de 1000 mg duas vezes ao dia são menos toleradas.

Em estudos clínicos controlados em pacientes com angina, as reações adversas reportadas com maior frequência relacionadas ao tratamento (com incidência > 4 % e mais comum no **Riscard®**

que no placebo) foram tontura (6,2%), cefaleia (5,5%), constipação intestinal (4,5%) e náusea (4,4%). A tontura pode estar relacionada à dose. Em estudos abertos de tratamento em longo prazo, um perfil similar de reações adversas foi observado.

Observou-se um aumento da incidência de eventos adversos nos pacientes tratados com ranolazina no estudo RIVER-PCI, em que pacientes com revascularização incompleta pós-PCI receberam ranolazina até 1000 mg duas vezes ao dia ou placebo por aproximadamente 70 semanas. Neste estudo, houve uma taxa de notificação mais alta de insuficiência cardíaca congestiva no grupo da ranolazina (2,2% vs 1,0% no placebo). Além disso, o ataque isquêmico transitório ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com ranolazina 1000 mg duas vezes ao dia em comparação com placebo (1,0% vs 0,2%, respectivamente). No entanto, a incidência de acidente vascular cerebral foi semelhante entre os grupos de tratamento (ranolazina 1,7% vs placebo 1,5%).

Alterações nos exames laboratoriais

Riscard® produz elevações na creatinina sérica em 0.1 mg/dL, independentemente da função renal prévia, provavelmente devido à inibição da secreção tubular da creatinina. Essa elevação tem um início rápido, não demonstrando sinais de progresso durante terapia de longo prazo, sendo reversível após a descontinuação de **Riscard®** e não é acompanhada por alterações na medida do BUN (Nitrogênio Ureico Sanguíneo). Em voluntários saudáveis, **Riscard®** 1000 mg duas vezes ao dia não apresentou efeito sobre a taxa de filtração glomerular. Após o início do tratamento com **Riscard®** em pacientes com insuficiência renal grave, foram reportados aumentos mais acentuados e progressivos da creatinina sérica, associados ao aumento do nitrogênio ureico ou potássio, indicando uma insuficiência renal aguda.

Baseadas na experiência pós-comercialização em outros países

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-registro de **Riscard®**. Como essas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à droga:

- Desordens do sistema nervoso: tremor, parestesia, coordenação anormal, mioclonia e outros eventos adversos neurológicos graves foram relatados durante o uso do **Riscard®**. O início do evento adverso muitas vezes foi associado ao aumento da dosagem do **Riscard®** ou ao tempo

de exposição. Muitos pacientes relataram melhora nos sintomas após diminuição da dosagem ou descontinuação do medicamento.

- Desordens do metabolismo e nutrição: Casos de hipoglicemia foram reportados em pacientes diabéticos em uso de medicamentos hipoglicemiantes.
- Desordens psiquiátricas: alucinação.
- Desordem renal e urinária: disúria e retenção urinária.
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: angioedema, erupção cutânea e prurido.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Hipotensão, prolongamento QT, bradicardia, atividade mioclônica, tremor grave, marcha/coordenação instável, tontura, náusea, vômito, disfasia e alucinações foram relatados em casos de overdose com **Riscard®**. Em casos extremos foram reportados desfechos fatais.

Em estudos clínicos, alta exposição intravenosa resultou em diplopia, parestesia, confusão e síncope.

Em adição às medidas gerais de suporte, um monitoramento contínuo do ECG deve ser assegurado, em caso de superdose.

Uma vez que a ligação da ranolazina às proteínas plasmáticas é em torno de 62%, é pouco provável que a hemodiálise seja eficaz na eliminação da ranolazina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.0974.0232

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

Fabricado por:

Menarini - Von Heyden GmbH

Dresden - Alemanha

Importado por:
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP.
CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentaçõe s relacionadas**
16/12/2021	--	Notificação de alteração de bula – RDC 60/12	15/01/2020	0140329/20-0	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	23/11/2021	VPS: 3 e 5	VPS	30 e 60 comprimidos
22/04/2021	1553856/21-7	Notificação de alteração de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 9	VPS	30 e 60 comprimidos
15/01/2020	0140173/20-4	Notificação de alteração de	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 VP: 3, 4, 8, 9	VP/VPS	30 e 60 comprimidos

		bula – RDC 60/12							
22/11/2018	1106242/18-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	30 e 60 comprimidos