SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

NIZACARD 1000 (Ranolazine Extended-Release Tablets 1000 mg)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each Extended-release tablet contains 1000 mg of Ranolazine.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Extended-Release Tablets

Ranolazine Extended-Release Tablets 1000 mg:

Blue colored, oblong shaped film coated tablets debossed with 'R19' on one side and 'H' on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ranolazine Tablets is indicated for the treatment of chronic angina.

Ranolazine Tablets may be used with beta-blockers, nitrates, calcium channel blockers, anti-platelet therapy, lipid-lowering therapy, ACE inhibitors, and angiotensin receptor blockers.

4.2 Posology and method of administration

Dosing Information

Initiate Ranolazine Tablets dosing at 500 mg twice daily and increase to 1000 mg twice daily, as needed, based on clinical symptoms. Take Ranolazine Tablets with or without meals. Swallow Ranolazine Tablets whole; do not crush, break, or chew.

The maximum recommended daily dose of Ranolazine Tablets is 1000 mg twice daily.

If a dose of Ranolazine Tablets is missed, take the prescribed dose at the next scheduled time; do not double the next dose.

Dose Modification

Dose adjustments may be needed when Ranolazine Tablets is taken in combination with certain other drugs.

Limit the maximum dose of Ranolazine Tablets to 500 mg twice daily in patients on moderate CYP3A inhibitors such as diltiazem, verapamil, and erythromycin. Use of Ranolazine Tablets with strong CYP3A inhibitors is contraindicated Use of P-gp inhibitors, such as cyclosporine, may increase exposure to Ranolazine Tablets. Titrate Ranolazine Tablets based on clinical response.

4.3 Contraindications

Ranolazine Tablets is contraindicated in patients:

•Taking strong inhibitors of CYP3A

•Taking inducers of CYP3A

•With liver cirrhosis

4.4 Special warnings and special precautions for use

QT Interval Prolongation

Ranolazine Tablets blocks IKr and prolongs the QTc interval in a dose-related manner.

Clinical experience in an acute coronary syndrome population did not show an increased risk of proarrhythmia or sudden death. However, there is little experience with high doses (>1000 mg twice daily) or exposure, other QT-prolonging drugs, potassium channel variants resulting in a long QT interval, in patients with a family history of (or congenital) long QT syndrome, or in patients with known acquired QT interval prolongation.

Renal Failure

Acute renal failure has been observed in some patients with severe renal impairment (creatinine clearance [CrCL] <30 mL/min) while taking Ranolazine Tablets. If acute renal failure develops (e.g., marked increase in serum creatinine associated with an increase in blood urea nitrogen [BUN]), discontinue Ranolazine Tablets and treat appropriately.

Monitor renal function after initiation and periodically in patients with moderate to severe renal impairment (CrCL <60 mL/min) for increases in serum creatinine accompanied by an increase in BUN.

Patient Counseling Information

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling

Inform patients that Ranolazine Tablets will not abate an acute angina episode.

Strong CY3PA Inhibitors, CYP3A Inducers, Liver Cirrhosis

Inform patients that Ranolazine Tablets should not be used with drugs that are strong CYP3A inhibitors (e.g., ketoconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir)

Inform patients that Ranolazine Tablets should not be used with drugs that are inducers of CYP3A (e.g., rifampin, rifabutin, rifapentine, barbiturates, carbamazepine, phenytoin, St. John’s wort)

Inform patients that Ranolazine Tablets should not be used in patients with liver cirrhosis.

Moderate CYP3A Inhibitors, P-Gp Inhibitors, Grapefruit Products

Advise patients to inform their physician if they are receiving drugs that are moderate CYP3A inhibitors (e.g., diltiazem, verapamil, erythromycin).

Advise patients to inform their physician if they are receiving drugs that are P-gp inhibitors (e.g., cyclosporine).

Advise patients to limit grapefruit juice or grapefruit products when taking Ranolazine Tablets.

QT Interval Prolongation

Inform patients that Ranolazine Tablets may produce changes in the electrocardiogram (QTc interval prolongation).

Advise patients to inform their physician of any personal or family history of QTc prolongation, congenital long QT syndrome, or if they are receiving drugs that prolong the QTc interval such as Class Ia (e.g., quinidine) or Class III (e.g., dofetilide, sotalol, amiodarone) antiarrhythmic agents, erythromycin, and certain antipsychotics (e.g., thioridazine, ziprasidone).

Use in Patients with Renal Impairment

Patients with severe renal impairment may be at risk of renal failure while on Ranolazine Tablets. Advise patients to inform their physician if they have impaired renal function before or while taking Ranolazine Tablets.

Dizziness, Fainting

Inform patients that Ranolazine Tablets may cause dizziness and lightheadedness. Patients should know how they react to Ranolazine Tablets before they operate an automobile or machinery, or engage in activities requiring mental alertness or coordination

Advise patients to contact their physician if they experience fainting spells while taking Ranolazine Tablets.

Administration

Instruct patients to swallow Ranolazine Tablets whole, with or without meals, and not to crush, break, or chew tablets. Inform patients that if a dose is missed, to take the usual dose at the next scheduled time. The next dose should not be doubled. Inform patients that doses of Ranolazine Tablets higher than 1000 mg twice daily should not be used.

Advise patients to inform their physician of any other medications taken concurrently with Ranolazine Tablets, including over-the-counter medications.

Nonclinical Toxicology

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility.

Ranolazine Tablets tested negative for genotoxic potential in the following assays: Ames bacterial mutation assay, Saccharomyces assay for mitotic gene conversion, chromosomal aberrations assay in Chinese hamster ovary (CHO) cells, mammalian CHO/HGPRT gene mutation assay, and mouse and rat bone marrow micronucleus assays.

There was no evidence of carcinogenic potential in mice or rats. The highest oral doses used in the carcinogenicity studies were 150 mg/kg/day for 21 months in rats (900 mg/m2/day) and 50 mg/kg/day for 24 months in mice (150 mg/m2/day). These maximally tolerated doses are 0.8 and 0.1 times, respectively, the daily maximum recommended human dose (MRHD) of 2000 mg on a surface area basis. A published study reported that Ranolazine Tablets promoted tumor formation and progression to malignancy when given to transgenic APC (min/+) mice at a dose of 30 mg/kg twice daily. The clinical significance of this finding is unclear.

In male and female rats, oral administration of Ranolazine Tablets that produced exposures (AUC) approximately 3-fold or 5-fold higher, respectively, than the MRHD had no effect on fertility.

Use in Specific Populations

Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Ranolazine Tablets use in pregnant women to inform any drug-associated risks. Studies in rats and rabbits showed no evidence of fetal harm at exposures 4 times the maximum recommended human dose (MRHD).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage of clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Animal Data

Embryofetal toxicity studies were conducted in rats and rabbits orally administered Ranolazine Tablets during organogenesis. In rats, decreased fetal weight and reduced ossification were observed at doses (corresponding to 4-fold the AUC for the MRHD) that caused maternal weight loss. No adverse fetal effects were observed in either species exposed (AUC) to Ranolazine Tablets at exposures (AUC) equal to the MRHD.

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of Ranolazine Tablets in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, Ranolazine Tablets is present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Ranolazine Tablets and any potential adverse effects on the breastfed infant from Ranolazine Tablets or from the underlying maternal condition.

Adult female rats were administered Ranolazine Tablets orally from gestation day 6 through postnatal day 20. No adverse effects on pup development, behavior, or reproduction parameters were observed at a maternal dosage level of 60 mg/kg/day (equal to the MHRD based on AUC). At maternally toxic doses, male and female pups exhibited increased mortality and decreased body weight, and female pups showed increased motor activity. The pups were potentially exposed to low amounts of Ranolazine Tablets via the maternal milk.

Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

Geriatric Use

Of the chronic angina patients treated with Ranolazine Tablets in controlled studies, 496 (48%) were ≥65 years of age, and 114 (11%) were ≥75 years of age. No overall differences in efficacy were observed between older and younger patients. There were no differences in safety for patients ≥65 years compared to younger patients, but patients ≥75 years of age on Ranolazine Tablets, compared to placebo, had a higher incidence of adverse events, serious adverse events, and drug discontinuations due to adverse events. In general, dose selection for an elderly patient should usually start at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease, or other drug therapy.

Use in Patients with Hepatic Impairment

Ranolazine Tablets is contraindicated in patients with liver cirrhosis. In a study of cirrhotic patients, the Cmax of Ranolazine Tablets was increased 30% in cirrhotic patients with mild (Child-Pugh Class A) hepatic impairment, but increased 80% in cirrhotic patients with moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment compared to patients without hepatic impairment. This increase was not enough to account for the 3-fold increase in QT prolongation seen in cirrhotic patients with mild to moderate hepatic impairment.

Use in Patients with Renal Impairment

A pharmacokinetic study of Ranolazine Tablets in subjects with severe renal impairment (CrCL <30 mL/min) was stopped when 2 of 4 subjects developed acute renal failure after receiving Ranolazine Tablets 500 mg twice daily for 5 days (lead-in phase) followed by 1000 mg twice a day (1 dose in one subject and 11 doses in the other). Increases in creatinine, BUN, and potassium were observed in 3 subjects during the 500 mg lead-in phase. One subject required hemodialysis, while the other 2 subjects improved upon drug discontinuation. Monitor renal function periodically in patients with moderate to severe renal impairment. Discontinue Ranolazine Tablets if acute renal failure develops.

In a separate study, Cmax was increased between 40% and 50% in patients with mild, moderate, or severe renal impairment compared to patients with no renal impairment, suggesting a similar increase in exposure in patients with renal failure independent of the degree of impairment. The pharmacokinetics of Ranolazine Tablets has not been assessed in patients on dialysis.

Use in Patients with Heart Failure

Heart failure (NYHA Class I to IV) had no significant effect on Ranolazine.

Tablets pharmacokinetics. Ranolazine Tablets had minimal effects on heart rate and blood pressure in patients with angina and heart failure NYHA Class I to IV. No dose adjustment of Ranolazine Tablets is required in patients with heart failure.

Use in Patients with Diabetes Mellitus

A population pharmacokinetic evaluation of data from angina patients and healthy subjects showed no effect of diabetes on Ranolazine Tablets pharmacokinetics. No dose adjustment is required in patients with diabetes.

Ranolazine Tablets produces small reductions in HbA1c in patients with diabetes, the clinical significance of which is unknown. Ranolazine Tablets should not be considered a treatment for diabetes.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of Other Drugs on Ranolazine Tablets

Strong CYP3A Inhibitors

Do not use Ranolazine Tablets with strong CYP3A inhibitors, including ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, indinavir, and saquinavir

Moderate CYP3A Inhibitors

Limit the dose of Ranolazine Tablets to 500 mg twice daily in patients on moderate CYP3A inhibitors, including diltiazem, verapamil, erythromycin, fluconazole, and grapefruit juice or grapefruit-containing products.

P-Gp Inhibitors

Concomitant use of Ranolazine Tablets and P-gp inhibitors, such as cyclosporine, may result in increases in Ranolazine Tablets concentrations. Titrate Ranolazine Tablets based on clinical response in patients concomitantly treated with predominant P-gp inhibitors such as cyclosporine.

Effects of Ranolazine Tablets on Other Drugs

Drugs Metabolized by CYP3A

Limit the dose of simvastatin in patients on any dose of Ranolazine Tablets to 20 mg once daily, when Ranolazine Tablets is co-administered. Dose adjustment of other sensitive CYP3A substrates (e.g., lovastatin) and CYP3A substrates with a narrow therapeutic range (e.g., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus) may be required as Ranolazine Tablets may increase plasma concentrations of these drugs

Drugs Transported by P-Gp

Concomitant use of Ranolazine Tablets and digoxin results in increased exposure to digoxin. The dose of digoxin may have to be adjusted.

Drugs Metabolized by CYP2D6

The exposure to CYP2D6 substrates, such as tricyclic antidepressants and antipsychotics, may be increased during co-administration with Ranolazine Tablets, and lower doses of these drugs may be required.

Drugs Transported by OCT2

In subjects with type 2 diabetes mellitus, concomitant use of Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily and metformin results in increased plasma levels of metformin. When Ranolazine Tablets 1000 mg

twice daily is co-administered with metformin, metformin dose should not exceed 1700 mg/day. Monitor blood glucose levels and risks associated with high exposures of metformin.

Metformin exposure was not significantly increased when given with Ranolazine Tablets 500 mg twice daily.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Ranolazine Tablets use in pregnant women to inform any drug-associated risks. Studies in rats and rabbits showed no evidence of fetal harm at exposures 4 times the maximum recommended human dose (MRHD).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage of clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Animal Data

Embryofetal toxicity studies were conducted in rats and rabbits orally administered Ranolazine Tablets during organogenesis. In rats, decreased fetal weight and reduced ossification were observed at doses (corresponding to 4-fold the AUC for the MRHD) that caused maternal weight loss. No adverse fetal effects were observed in either species exposed (AUC) to Ranolazine Tablets at exposures (AUC) equal to the MRHD.

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of Ranolazine Tablets in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, Ranolazine Tablets is present in rat milk]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Ranolazine Tablets and any potential adverse effects on the breastfed infant from Ranolazine Tablets or from the underlying maternal condition.

Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

Geriatric Use

Of the chronic angina patients treated with Ranolazine Tablets in controlled studies, 496 (48%) were ≥65 years of age, and 114 (11%) were ≥75 years of age. No overall differences in efficacy were

observed between older and younger patients. There were no differences in safety for patients ≥65 years compared to younger patients, but patients ≥75 years of age on Ranolazine
Tablets, compared to placebo, had a higher incidence of adverse events, serious adverse events, and drug discontinuations due to adverse events. In general, dose selection for an elderly patient should usually start at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease, or other drug therapy.

4.7 Undesirable effects

Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 2018 patients with chronic angina were treated with Ranolazine Tablets in controlled clinical trials. Of the patients treated with Ranolazine Tablets, 1026 were enrolled in three double-blind, placebo-controlled, randomized studies (CARISA, ERICA, MARISA) of up to 12 weeks' duration. In addition, upon study completion, 1251 patients received treatment with Ranolazine Tablets, in open-label, long-term studies; 1227 patients were exposed to Ranolazine Tablets,
for more than 1 year, 613 patients for more than 2 years, 531 patients for more than 3 years, and 326 patients for more than 4 years.

At recommended doses, about 6% of patients discontinued treatment with Ranolazine Tablets because of an adverse event in controlled studies in angina patients compared to about 3% on placebo. The most common adverse events that led to discontinuation more frequently on Ranolazine Tablets than placebo were dizziness (1.3% versus 0.1%), nausea (1% versus 0%), asthenia, constipation, and headache (each about 0.5% versus 0%). Doses above 1000 mg twice daily are poorly tolerated.

In controlled clinical trials of angina patients, the most frequently reported treatment-emergent adverse reactions (>4% and more common on Ranolazine Tablets than on placebo) were dizziness (6.2%), headache (5.5%), constipation (4.5%), and nausea (4.4%). Dizziness may be dose-related. In open-label, long-term treatment studies, a similar adverse reaction profile was observed.

The following additional adverse reactions occurred at an incidence of 0.5 to 4.0% in patients treated with Ranolazine Tablets and were more frequent than the incidence observed in placebo-treated patients:

Cardiac Disorders – bradycardia, palpitations

Ear and Labyrinth Disorders – tinnitus, vertigo

Eye Disorders – blurred vision

Gastrointestinal Disorders – abdominal pain, dry mouth, vomiting, dyspepsia

General Disorders and Administrative Site Adverse Events – asthenia, peripheral edema

Metabolism and Nutrition Disorders – anorexia

Nervous System Disorders – syncope (vasovagal)

Psychiatric Disorders – confusional state

Renal and Urinary Disorders – hematuria

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders – dyspnea

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders – hyperhidrosis

Vascular Disorders – hypotension, orthostatic hypotension

Other (<0.5%) but potentially medically important adverse reactions observed more frequently with Ranolazine Tablets than placebo treatment in all controlled studies included: angioedema, renal failure, eosinophilia, chromaturia, blood urea increased, hypoesthesia, paresthesia, tremor, pulmonary fibrosis, thrombocytopenia, leukopenia, and pancytopenia.

A large clinical trial in acute coronary syndrome patients was unsuccessful in demonstrating a benefit for Ranolazine Tablets, but there was no apparent proarrhythmic effect in these high-risk patients.

Laboratory Abnormalities

Ranolazine Tablets produces elevations of serum creatinine by 0.1 mg/dL, regardless of previous renal function, likely because of inhibition of creatinine's tubular secretion. In general, the elevation has a rapid onset, shows no signs of progression during long-term therapy, is reversible after discontinuation of Ranolazine Tablets, and is not accompanied by changes in BUN. In healthy volunteers, Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily had no effect upon the glomerular filtration rate. More marked and progressive increases in serum creatinine, associated with increases in BUN or potassium, indicating acute renal failure, have been reported after initiation of Ranolazine Tablets in patients with severe renal impairment.

Post marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Ranolazine Tablets. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure:

Nervous System Disorders – Abnormal coordination, myoclonus, paresthesia, tremor, and other serious neurologic adverse events have been reported to occur, sometimes concurrently, in patients taking Ranolazine Tablets. The onset of events was often associated with an increase in Ranolazine Tablets dose or exposure. Many patients reported symptom resolution following drug discontinuation or dose decrease.

Metabolism and Nutrition Disorders – Cases of hypoglycemia have been reported in diabetic patients on anti diabetic medication.

Psychiatric Disorders – hallucination

Renal and Urinary Disorders – dysuria, urinary retention

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders – angioedema, pruritus, rash.

4.8 Overdose

High oral doses of Ranolazine Tablets produce dose-related increases in dizziness, nausea, and vomiting.

High intravenous exposure also produces diplopia, paresthesia, confusion, and syncope. In addition to general supportive measures, continuous ECG monitoring may be warranted in the event of overdose. Severe tremor, unsteady gait/incoordination, dysphasia, and hallucinations have been reported in cases of overdose with Ranolazine Tablets.

Since Ranolazine Tablets is about 62% bound to plasma proteins, hemodialysis is unlikely to be effective in clearing Ranolazine Tablets.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-Anginal (Beta Blockers) ATC code: CO1EB18

Mechanism of action

The mechanism of action of Ranolazine Tablet's antianginal effects has not been determined. Ranolazine Tablets has anti-ischemic and antianginal effects that do not depend upon reductions in heart rate or blood pressure. It does not affect the rate-pressure product, a measure of myocardial work, at maximal exercise. Ranolazine Tablets at therapeutic levels can inhibit the cardiac late sodium current (I_{Na}). However, the relationship of this inhibition to angina symptoms is uncertain.

The QT prolongation effect of Ranolazine Tablets on the surface electrocardiogram is the result of inhibition of I_{Kr}, which prolongs the ventricular action potential.

Pharmacodynamic effects

Hemodynamic Effects

Patients with chronic angina treated with Ranolazine Tablets in controlled clinical studies had minimal changes in mean heart rate (<2 bpm) and systolic blood pressure (<3 mm Hg). Similar results were observed in subgroups of patients with CHF NYHA Class I or II, diabetes, or reactive airway disease, and in elderly patients.

Electrocardiographic Effects

Dose and plasma concentration-related increases in the QTc interval, reductions in T wave amplitude, and, in some cases, notched T waves, have been observed in patients treated with Ranolazine Tablets. These effects are believed to be caused by Ranolazine Tablets and not by its metabolites. The relationship between the change in QTc and Ranolazine Tablets plasma concentrations is linear, with a slope of about 2.6 m sec/1000 ng/mL, through exposures corresponding to doses several-fold higher than the maximum recommended dose of 1000 mg twice daily. The variable blood levels attained after a given dose of Ranolazine Tablets give a wide range of effects on QTc. At Tmax following repeat dosing at 1000 mg twice daily, the mean change in QTc is about 6 m sec, but in the 5% of the population with the highest plasma concentrations, the prolongation of QTc is at least 15 msec. In cirrhotic subjects with mild or moderate hepatic impairment, the relationship between plasma level of Ranolazine Tablets and QTc is much steeper.

Age, weight, gender, race, heart rate, congestive heart failure, diabetes, and renal impairment did not alter the slope of the QTc-concentration relationship of Ranolazine Tablets.

No proarrhythmic effects were observed on 7-day Holter recordings in 3162 acute coronary syndrome patients treated with Ranolazine Tablets. There was a significantly lower incidence of arrhythmias (ventricular tachycardia, bradycardia, supraventricular tachycardia, and new atrial fibrillation) in patients treated with Ranolazine Tablets (80%) versus placebo (87%), including ventricular tachycardia ≥3 beats (52% versus 61%). However, this difference in arrhythmias did not lead to a reduction in mortality, a reduction in arrhythmia hospitalization, or a reduction in arrhythmia symptoms.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and Distribution

After oral administration of Ranolazine Tablets, peak plasma concentrations of Ranolazine Tablets are reached between 2 and 5 hours. After oral administration of ^{14}C-Ranolazine Tablets as a solution, 73% of the dose is systemically available as Ranolazine Tablets or metabolites. The bioavailability of Ranolazine Tablets from Ranolazine Tablets relative to that from a solution of Ranolazine Tablets is76%. Because Ranolazine Tablets is a substrate of P-gp, inhibitors of P-gp may increase the absorption of Ranolazine Tablets.

Food (high-fat breakfast) has no important effect on the Cmax and AUC of Ranolazine Tablets. Therefore, Ranolazine Tablets may be taken without regard to meals. Over the concentration range of 0.25 to 10 μg/mL, Ranolazine Tablets is approximately 62% bound to human plasma proteins.

Metabolism and Excretion

Ranolazine Tablets is metabolized mainly by CYP3A and, to a lesser extent, by CYP2D6. Following a single oral dose of Ranolazine Tablets solution, approximately 75% of the dose is excreted in urine and 25% in feces. Ranolazine Tablets is metabolized rapidly and extensively in the liver and intestine; less than 5% is excreted unchanged in urine and feces. The pharmacologic activity of the metabolites has not been well characterized. After dosing to steady state with 500 mg to 1500 mg twice daily, the four most abundant metabolites in plasma have AUC values ranging from about 5 to 33% that of Ranolazine Tablets, and display apparent half-lives ranging from 6 to 22 hours.

Drug Interactions

EFFECT OF OTHER DRUGS ON RANOLAZINE TABLETS

In vitro data indicate that Ranolazine Tablets is a substrate of CYP3A and, to a lesser degree, of CYP2D6. Ranolazine Tablets is also a substrate of P-glycoprotein.

Strong CYP3A Inhibitors

Plasma levels of Ranolazine Tablets with Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily are increased

by 220% when co-administered with ketoconazole 200 mg twice daily.

Moderate CYP3A Inhibitors

Plasma levels of Ranolazine Tablets with Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily are increased by 50 to 130% by diltiazem 180 to 360 mg, respectively. Plasma levels of Ranolazine Tablets with Ranolazine Tablets 750 mg twice daily are increased by 100% by verapamil 120 mg three times daily.

Weak CYP3A Inhibitors

The weak CYP3A inhibitors simvastatin (20 mg once daily) and cimetidine (400 mg three times daily) do not increase the exposure to Ranolazine Tablets in healthy volunteers.

CYP3A Inducers

Rifampin 600 mg once daily decreases the plasma concentrations of Ranolazine Tablets (1000 mg twice daily) by approximately 95%.

CYP2D6 Inhibitors

Paroxetine 20 mg once daily increased Ranolazine Tablets concentrations by 20% in healthy volunteers receiving Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily. No dose adjustment of Ranolazine Tablets is required in patients treated with CYP2D6 inhibitors.

Digoxin

Plasma concentrations of Ranolazine Tablets are not significantly altered by concomitant digoxin at 0.125 mg once daily.

Effect of Ranolazine Tablets on Other Drugs

In vitro Ranolazine Tablets and its O-demethylated metabolite are weak inhibitors of CYP3A and moderate inhibitors of CYP2D6 and P-gp. *In vitro* Ranolazine Tablets is an inhibitor of OCT2.

CYP3A Substrates

The plasma levels of simvastatin, a CYP3A substrate, and its active metabolite are increased by 100% in healthy volunteers receiving 80 mg once daily and Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily. Mean exposure to atorvastatin (80 mg daily) is increased by 40% following co-administration with Ranolazine Tablets (1000 mg twice daily) in healthy volunteers. However, in one subject the exposure to atorvastatin and metabolites was increased by ~400% in the presence of Ranolazine Tablets.

Diltiazem

The pharmacokinetics of diltiazem is not affected by Ranolazine Tablets in healthy volunteers receiving diltiazem 60 mg three times daily and Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily.

P-gp Substrates

Ranolazine Tablets increases digoxin concentrations by 50% in healthy volunteers receiving Ranolazine Tablets1000 mg twice daily and digoxin 0.125 mg once daily.

CYP2D6 Substrates

Ranolazine Tablets 750 mg twice daily increases the plasma concentrations of a single dose of immediate release metoprolol (100 mg), a CYP2D6 substrate, by 80% in extensive CYP2D6 metabolizers with no need for dose adjustment of metoprolol. In extensive metabolizers of dextromethorphan, a substrate of CYP2D6, Ranolazine Tablets inhibits partially the formation of the main metabolite dextrorphan.

OCT2 Substrates

In subjects with type 2 diabetes mellitus, the exposure to metformin is increased by 40% and 80% following administration of Ranolazine Tablets 500 mg twice daily and 1000 mg twice daily, respectively. If co-administered with Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily, do not exceed metformin doses of 1700 mg/day.

5.3 Preclinical safety data

Chronic Stable Angina

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine Tablets in Stable Angina) was a study in 823 chronic angina patients randomized to receive 12 weeks of treatment with twice-daily Ranolazine Tablets 750 mg, 1000 mg, or placebo, who also continued on daily doses of atenolol 50 mg, amlodipine 5 mg, or diltiazem CD 180 mg. Sublingual nitrates were used in this study as needed.

In this trial, statistically significant ($p < 0.05$) increases in modified Bruce treadmill exercise duration and time to angina were observed for each Ranolazine Tablets dose versus placebo, at both trough (12 hours after dosing) and peak (4 hours after dosing) plasma levels, with minimal effects on blood pressure and heart rate. The changes versus placebo in exercise parameters are presented in Table 1. Exercise treadmill results showed no increase in effect on exercise at the 1000 mg dose compared to the 750 mg dose.

Table 1 Exercise Treadmill Results (CARISA)

	Mean Difference from Placebo (sec)	
Study	CARISA (N=791)	
Ranolazine Tablets Twice-daily Dose	750 mg	1000mg
Exercise Duration		
Trough	24[a]	24[a]
Peak	34[b]	26[a]
Time to Angina		
Trough	30[a]	26[a]
Peak	38[b]	38[b]
Time to 1 mm ST-Segment		
Depression	20	21
Trough Peak	41[b]	35[b]
Peak		
[a] p-value ≤0.05		
[b] p-value ≤0.005		

Table 2 Angina Frequency and Nitroglycerin Use (CARISA)

		Placebo	Ranolazine Tablets 750 Mg[a]	Ranolazine Tablets 1000 Mg[a]
Angina Frequency(attacks/week)	N	258	272	261
	Mean	3.3	2.5	2.1
	P-Value vs placebo	-	0.006	<0.001
Nitroglycerin Use(doses/week)	N	252	262	244
	Mean	3.1	2.1	1.8
	P-Value vs placebo	-	0.016	<0.001

Tolerance to Ranolazine Tablets did not develop after 12 weeks of therapy. Rebound increases in angina, as measured by exercise duration, have not been observed following abrupt discontinuation of Ranolazine Tablets.

Ranolazine Tablets has been evaluated in patients with chronic angina who remained symptomatic despite treatment with the maximum dose of an antianginal agent. In the ERICA (Efficacy of Ranolazine Tablets in Chronic Angina) trial, 565 patients were randomized to receive an initial dose of Ranolazine Tablets 500 mg twice daily or placebo for 1 week, followed by 6 weeks of treatment with Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily or placebo, in addition to concomitant treatment with amlodipine 10 mg once daily. In addition, 45% of the study populationalso received long-acting nitrates. Sublingual nitrates were used as needed to treat angina episodes. Results are shown in Table 3. Statistically significant decreases in angina attack frequency (p=0.028) and nitroglycerin use (p=0.014) were observed with Ranolazine Tablets compared to placebo. These treatment effects appeared consistent across age and use of long-acting nitrates.

Table.3 Angina Frequency and Nitroglycerin Use

		Placebo	Ranolazine Tablets[a]
Angina Frequency(attacks/week)	N	281	277
	Mean	4.3	3.3
	Median	2.4	2.2
Nitroglycerin Use(doses/week)	N	281	277
	Mean	3.6	2.7
	Median	1.7	1.3
[a] 1000 mg twice daily			

Gender

Effects on angina frequency and exercise tolerance were considerably smaller in women than in men. In CARISA, the improvement in Exercise Tolerance Test (ETT) in females was about 33% of that in males at the 1000 mg twice-daily dose level. In ERICA, where the primary endpoint was angina attack frequency, the mean reduction in weekly angina attacks was 0.3 for females and 1.3 for males.

Race

There were insufficient numbers of non-Caucasian patients to allow for analyses of efficacy or safety by racial subgroup.

Lack of Benefit in Acute Coronary Syndrome

In a large (n=6560) placebo-controlled trial (MERLIN-TIMI 36) in patients with acute coronary syndrome, there was no benefit shown on outcome measures. However, the study is somewhat reassuring regarding pro arrhythmic risks, as ventricular arrhythmias were less common on Ranolazine Tablets, and there was no difference between Ranolazine Tablets and placebo in the risk of all-cause mortality (relative risk Ranolazine Tablets: placebo 0.99 with an upper 95% confidence limit of 1.22).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Methacrylic Acid copolymer USP/NF (Eudragit L10055), Microcrystalline cellulose USP/ NF(Avicel PH 200), Hypromellose USP 2910 5CPS, (Methocel E5LV Premium),Sodium Hydrochloride, USP/NF, Purified water, HIS/USP/Ph.Eur$^{@}$, Magnesium stearate, USP/NF (Ligamed MF-2-V- VEG), Opadry II Blue 85F505115, IH.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C

6.5 Nature and contents of container

Blister pack

3 x 10's Clear PVC/PVdC Blister Pack.

6.6 Instructions for use and handling and disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Hetero Labs Limited

7-2-A2, Hetero Corporate

Industrial Estates

Sanath Nagar, Hyderabad-500 018

Telangana, India

Tel. No.: +91 40 23704923/ 24/25

Fax:+91 40 23704035, 23813359

Email:contact@heterodrugs.com

8. REFERENCE

Summary of Product Characteristics of Ranexa® (Ranolazine) Extended Release Tablets 500 mg and 1000 mg.

Ranolazine Extended-Release Tablets 1000 mg

MODULE 1.3- PRODUCT INFORMATION

MODULE 1.3.2- LABELLING (OUTER & INNER LABELS)

1.3 Product information:

1.3.2 Labelling

The Labeling (outer & inner labels) of **NIZACARD 1000 (Ranolazine Extended-Release Tablets 1000 mg)** is given in the following.

Batch No.:
Mfg. Date:
Exp. Date:
Batch coading Expressions will be coded online along with actual batch details

HETERO

Prescription only Medicine - List I/
Médicament uniquement sur ordonnance – Liste I

UNVARNISH AREA
FOR BATCH CODING

NIZACARD 1000

Ranolazine Extended-Release Tablets 1000 mg /
Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 1000 mg

3 x 10 Tablets/Comprimés

POM | Schedule: S2 | NS2 | PP

2064351

Kenya	Reg. No.:	Namibia	Reg. No.:
Tanzania	Reg. No.:	Malawi	Reg. No.:
Uganda	Reg. No.:	Zambia	Reg. No.:
NAFDAC	Reg. No.:	Zimbabwe	Reg. No.:
Botswana	Reg. No.:		

NIZACARD 1000

Ranolazine Extended-Release Tablets 1000 mg /
Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 1000 mg

POM | Schedule: S2 | NS2 | PP

3 x 10 Tablets/Comprimés

Each extended-release tablet contains Ranolazine 1000 mg.

DOSAGE: As directed by the physician.

Store below 30°C.

Route of Administration: Oral

Keep out of reach and sight of children.

Refer Product insert for more information.

Mfg. Lic. No.: 22/RR/AP/2001/F/R

Manufactured by/Fabriqué par:
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.

Chaque comprimé à libération prolongée contient Ranolazine 1000 mg.

POSOLOGIE : Comme indiqué par le médecin.

Conservez moins de 30°C.

Voie d'administration : Orale

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Se référer à la notice du produit pour plus d'informations.

NIZACARD 1000

Ranolazine Extended-Release Tablets 1000 mg /
Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 1000 mg

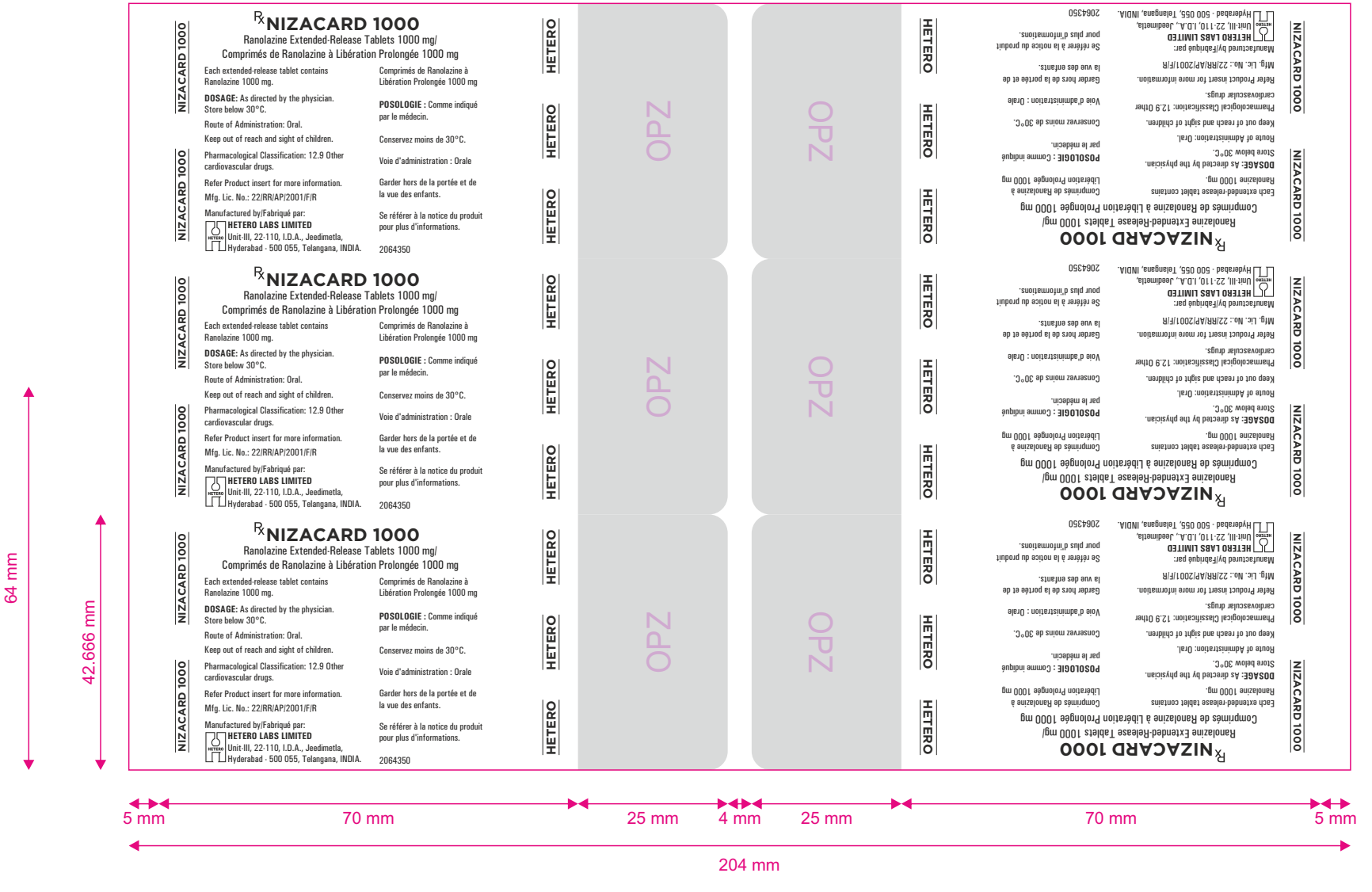
3 x 10 Tablets/Comprimés

POM | Schedule: S2 | NS2 | PP

USE THE DOSE AS PRESCRIBED /
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

ARTWORK INFORMATION

Customer	----------	**Country**	
Dimensions (mm)	102 x 35 x 68 mm (3x10's)	**Pharma code No.**	xxxx
Printing Colours	Pantone 180 C, Black, Pantone Green C, Pantone 485 C, Pantone 2766 C		
Non Printing Colors	Die cut, Unvarnish Area		
Others:			



64 mm

42.666 mm

5 mm | 70 mm | 25 mm | 4 mm | 25 mm | 70 mm | 5 mm

204 mm

Total Foil Width : **204 mm in 2 up's** (Pack Size: 98 x 64mm)
Repeat Length : 42.666 mm ; No.of colours: Single colour
■ **BLACK**

NIZACARD 500/1000
(Ranolazine Extended- release Tablets 500 mg/1000mg)
2064353

NIZACARD 500/1000

(Ranolazine Extended- release Tablets 500 mg/1000mg)

NIZACARD 500 (Ranolazine Extended-Release Tablets 500 mg)
Each Extended-release tablet contains 500mg of Ranolazine.

NIZACARD 1000 (Ranolazine Extended-Release Tablets 1000 mg)
Each Extended-release tablet contains 1000mg of Ranolazine.

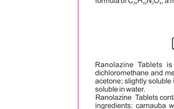
POM Schedule: S2 NS2 PP

DRUG DESCRIPTION

Ranolazine Tablets

Ranolazine Tablets Extended-release Tablets

Ranolazine Tablets is a racemic mixture, chemically described as 1-piperazineacetamide, N-(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-, (±)-. It has an empirical formula of $C_{24}H_{33}N_3O_4$, a molecular weight of 427.54 g/mole, and the following structural formula:



Ranolazine Tablets is a white to off-white solid. Ranolazine Tablets is soluble in dichloromethane and methanol; sparingly soluble in tetrahydrofuran, ethanol, acetonitrile, and acetone; slightly soluble in ethyl acetate, isopropanol, toluene, and ethyl ether; and very slightly soluble in water.

Ranolazine Tablets contain 500 mg or 1000 mg of Ranolazine Tablets and the following inactive ingredients: carnauba wax, hypromellose, magnesium stearate, methacrylic acid copolymer (Type C), microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, sodium hydroxide, and titanium dioxide. Additional inactive ingredients for the 500 mg tablet include polyvinyl alcohol, talc, Iron Oxide Yellow, and Iron Oxide Red; additional inactive ingredients for the 1000 mg tablet include lactose monohydrate, triacetin, and Iron Oxide Yellow.

INDICATION

Ranolazine Tablets is indicated for the treatment of chronic angina.
Ranolazine Tablets may be used with beta-blockers, nitrates, calcium channel blockers, anti-platelet therapy, lipid-lowering therapy, ACE inhibitors, and angiotensin-receptor blockers.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Information

Initiate Ranolazine Tablets do sing at 500 mg twice daily and increase to 1000 mg twice daily, as needed, based on clinical symptoms. Take Ranolazine Tablets with or without meals. Swallow Ranolazine Tablets whole; do not crush, break, or chew.
The maximum recommended daily dose of Ranolazine Tablets is 1000 mg twice daily.
If a dose of Ranolazine Tablets is missed, take the prescribed dose at the next scheduled time; do not double the next dose.

Dose Modification

Dose adjustments may be needed when Ranolazine Tablets is taken in combination with certain other drugs . Limit the maximum dose of Ranolazine Tablets to 500 mg twice daily in patients on moderate CYP3A inhibitors such as diltiazem, verapamil, and erythromycin. Use of Ranolazine Tablets with strong CYP3A inhibitors is contraindicated Use of P-gp inhibitors, such as cyclosporine, may increase exposure to Ranolazine Tablets. Titrate Ranolazine Tablets based on clinical response.

CONTRAINDICATIONS

Ranolazine Tablets is contraindicated in patients:

- Taking strong inhibitors of CYP3A
- Taking inducers of CYP3A
- With liver cirrhosis

SPECIAL WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS FOR USE

QT Interval Prolongation

Ranolazine Tablets blocks I_{Kr} and prolongs the QTc interval in a dose-related manner.
Clinical experience in an acute coronary syndrome population did not show an increased risk of proarrhythmia or sudden death . However, there is little experience with high doses (>1000 mg twice daily) or exposure, other QT-prolonging drugs, potassium channel variants resulting in a long QT interval, in patients with a family history of (or congenital) long QT syndrome, or in patients with known acquired QT interval prolongation.

Renal Failure

Acute renal failure has been observed in some patients with severe renal impairment (creatinine clearance [CrCL] <30 mL/min) while taking Ranolazine Tablets. If acute renal failure develops (e.g., marked increase in serum creatinine associated with an increase in blood urea nitrogen [BUN]), discontinue Ranolazine Tablets and treat appropriately.
Monitor renal function after initiation and periodically in patients with moderate to severe renal impairment (CrCL <60 mL/min) for increases in serum creatinine accompanied by an increase in BUN.

Patient Counseling Information

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling
Inform patients that Ranolazine Tablets will not abate an acute angina episode.

Strong CYP3A Inhibitors, CYP3A Inducers, Liver Cirrhosis

- Inform patients that Ranolazine Tablets should not be used with drugs that are strong CYP3A inhibitors (e.g., ketoconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir)
- Inform patients that Ranolazine Tablets should not be used with drugs that are inducers of CYP3A (e.g., rifampin, rifabutin, rifapentine, barbiturates, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort).
- Inform patients that Ranolazine Tablets should not be used in patients with liver cirrhosis

Moderate CYP3A Inhibitors, P-Gp Inhibitors, Grapefruit Products

- Advise patients to inform their physician if they are receiving drugs that are moderate CYP3A inhibitors (e.g., diltiazem, verapamil, erythromycin)
- Advise patients to inform their physician if they are receiving drugs that are P-gp inhibitors (e.g., cyclosporine)
- Advise patients to limit grapefruit juice or grapefruit products when taking Ranolazine Tablets

QT Interval Prolongation

- Inform patients that Ranolazine Tablets may produce changes in the electrocardiogram (QTc interval prolongation).
- Advise patients to inform their physician of any personal or family history of QTc prolongation, congenital long QT syndrome, or if they are receiving drugs that prolong the QTc interval such as Class Ia (e.g., quinidine) or Class III (e.g., dofetilide, sotalol, amiodarone) antiarrhythmic agents, erythromycin, and certain antipsychotics (e.g., thioridazine, ziprasidone)

Use In Patients With Renal Impairment

Patients with severe renal impairment may be at risk of renal failure while on Ranolazine Tablets . Advise patients to inform their physician if they have impaired renal function before or while taking Ranolazine Tablets.

Dizziness, Fainting

- Inform patients that Ranolazine Tablets may cause dizziness and lightheadedness. Patients should know how they react to Ranolazine Tablets before they operate an automobile or machinery, or engage in activities requiring mental alertness or coordination
- Advise patients to contact their physician if they experience fainting spells while taking Ranolazine Tablets.

Administration

- Instruct patients to swallow Ranolazine Tablets whole, with or without meals, and not to crush, break, or chew tablets. Inform patients that if a dose is missed, to take the usual dose at the next scheduled time. The next dose should not be doubled. Inform patients that doses of Ranolazine Tablets higher than 1000 mg twice daily should not be used
- Advise patients to inform their physician of any other medications taken concurrently with Ranolazine Tablets, including over-the-counter medications.

Nonclinical Toxicology

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment Of Fertility

Ranolazine Tablets tested negative for genotoxic potential in the following assays: Ames bacterial mutation assay, Saccharomyces cerevisiae assay for mitotic gene conversion, chromosomal aberrations assay in Chinese hamster ovary (CHO) cells, mammalian CHO/HGPRT gene mutation assay, and mouse and rat bone marrow micronucleus assays.
There was no evidence of carcinogenic potential in mice or rats. The highest oral doses used in the carcinogenicity studies were 150 mg/kg/day for 21 months in rats (900 mg/m^2/day) and 50 mg/kg/day for 24 months in mice (150 mg/m^2/day). These maximally tolerated doses are 0.8 and 0.1 times, respectively, the daily maximum recommended human dose (MRHD) of 2000 mg on a surface area basis. A published study reported that Ranolazine Tablets promoted tumor formation and progression to malignancy when given to transgenic APC (min/+) mice at a dose of 30 mg/kg twice daily. The clinical significance of this finding is unclear.
In male and female rats, oral administration of Ranolazine Tablets that produced exposures (AUC) approximately 3-fold or 5-fold higher, respectively, than the MRHD had no effect on fertility.

Use In Specific Populations

Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Ranolazine Tablets use in pregnant women to inform any drug-associated risks. Studies in rats and rabbits showed no evidence of fetal harm at exposures 4 times the maximum recommended human dose (MRHD.
In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage of clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Animal Data

Embryofetal toxicity studies were conducted in rats and rabbits orally administered Ranolazine Tablets during organogenesis. In rats, decreased fetal weight and reduced ossification were observed at doses (corresponding to 4-fold the AUC for the MRHD) that caused maternal weight loss. No adverse fetal effects were observed in either species exposed (AUC) to Ranolazine Tablets at exposures (AUC) equal to the MRHD.

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of Ranolazine Tablets in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, Ranolazine Tablets is present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Ranolazine Tablets and any potential adverse effects on the breastfed infant from Ranolazine Tablets or from the underlying maternal condition.
Adult female rats were administered Ranolazine Tablets orally from gestation day 6 through postnatal day 20. No adverse effects on pup development, behavior, or reproduction parameters were observed at a maternal dosage level of 60 mg/kg/day (equal to the MHRD based on AUC). At maternally toxic doses, male and female pups exhibited increased mortality and decreased body weight, and female pups exhibited increased motor activity. The pups were potentially exposed to low amounts of Ranolazine Tablets via the maternal milk.

Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

Geriatric Use

Of the chronic angina patients treated with Ranolazine Tablets in controlled studies, 496 (48%) were ≥65 years of age, and 114 (11%) were ≥75 years of age. No overall differences in efficacy were observed between older and younger patients. There were no differences in safety for patients ≥65 years compared to younger patients, but patients ≥75 years of age on Ranolazine Tablets , compared to placebo, had a higher incidence of adverse events, serious adverse events, and drug discontinuations due to adverse events. In general, dose selection for an elderly patient should usually start at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease, or other drug therapy.

Use In Patients With Hepatic Impairment

Ranolazine Tablets is contraindicated in patients with liver cirrhosis. In a study of cirrhotic patients, the Cmax of Ranolazine Tablets was increased 30% in cirrhotic patients with mild (Child-Pugh Class A) hepatic impairment, but increased 80% in cirrhotic patients with moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment compared to patients without hepatic impairment. This increase was not enough to account for the 3-fold increase in QT prolongation seen in cirrhotic patients with mild to moderate hepatic impairment.

Use In Patients With Renal Impairment

A pharmacokinetic study of Ranolazine Tablets in subjects with severe renal impairment (CrCL <30 mL/min) was stopped when 2 of 4 subjects developed acute renal failure after receiving Ranolazine Tablets 500 mg twice daily for 5 days (lead-in phase) followed by 1000 mg twice a day (1 dose in one subject and 11 doses in the other). Increases in creatinine, BUN, and potassium were observed in 3 subjects during the 500 mg lead-in phase. One subject required hemodialysis, while the other 2 subjects improved upon drug discontinuation. Monitor renal function periodically in patients with moderate to severe renal impairment. Discontinue Ranolazine Tablets if acute renal failure develops.
In a separate study, Cmax was increased between 40% and 50% in patients with mild, moderate, or severe renal impairment compared to patients with no renal impairment, suggesting a similar increase in exposure in patients with renal failure independent of the degree of impairment. The pharmacokinetics of Ranolazine Tablets has not been assessed in patients on dialysis.

Use In Patients With Heart Failure

Heart failure (NYHA Class I to IV) had no significant effect on Ranolazine Tablets pharmacokinetics. Ranolazine Tablets had minimal effects on heart rate and blood pressure in patients with angina and heart failure NYHA Class I to IV. No dose adjustment of Ranolazine Tablets is required in patients with heart failure.

Use In Patients With Diabetes Mellitus

A population pharmacokinetic evaluation of data from angina patients and healthy subjects showed no effect of diabetes on Ranolazine Tablets pharmacokinetics. No dose adjustment is required in patients with diabetes.
Ranolazine Tablets produces small reductions in HbA1c in patients with diabetes, the clinical significance of which is unknown. Ranolazine Tablets should not be considered a treatment for diabetes.

INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

Effects Of Other Drugs On Ranolazine Tablets

Strong CYP3A Inhibitors

Do not use Ranolazine Tablets with strong CYP3A inhibitors, including ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, indinavir, and saquinavir

Moderate CYP3A Inhibitors

Limit the dose of Ranolazine Tablets to 500 mg twice daily in patients on moderate CYP3A inhibitors, including diltiazem, verapamil, erythromycin, fluconazole, and grapefruit juice or grapefruit-containing products

P-Gp Inhibitors

Concomitant use of Ranolazine Tablets and P-gp inhibitors, such as cyclosporine, may result in increases in Ranolazine Tablets concentrations. Titrate Ranolazine Tablets based on clinical response in patients concomitantly treated with predominant P-gp inhibitors such as cyclosporine

Effects Of Ranolazine Tablets On Other Drugs

Drugs Metabolized By CYP3A

Limit the dose of simvastatin in patients on any dose of Ranolazine Tablets to 20 mg once daily, when Ranolazine Tablets is co-administered. Dose adjustment of other sensitive CYP3A substrates (e.g., lovastatin) and CYP3A substrates with a narrow therapeutic range (e.g., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus) may be required as Ranolazine Tablets may increase plasma concentrations of these drugs

Drugs Transported By P-Gp

Concomitant use of Ranolazine Tablets and digoxin results in increased exposure to digoxin. The dose of digoxin may have to be adjusted

Drugs Metabolized By CYP2D6

The exposure to CYP2D6 substrates, such as tricyclic antidepressants and antipsychotics, may be increased during co-administration with Ranolazine Tablets, and lower doses of these drugs may be required.

Drugs Transported By OCT2

In subjects with type 2 diabetes mellitus, concomitant use of Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily and metformin results in increased plasma levels of metformin. When Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily is co-administered with metformin, metformin dose should not exceed 1700 mg/day. Monitor blood glucose levels and risks associated with high exposures of metformin.
Metformin exposure was not significantly increased when given with Ranolazine Tablets 500 mg twice daily.

FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Ranolazine Tablets use in pregnant women to inform any drug-associated risks. Studies in rats and rabbits showed no evidence of fetal harm at exposures 4 times the maximum recommended human dose (MRHD).
In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage of clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively

Animal Data

Embryofetal toxicity studies were conducted in rats and rabbits orally administered Ranolazine Tablets during organogenesis. In rats, decreased fetal weight and reduced ossification were observed at doses (corresponding to 4-fold the AUC for the MRHD) that caused maternal weight loss. No adverse fetal effects were observed in either species exposed (AUC) to Ranolazine Tablets at exposures (AUC) equal to the MRHD.

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of Ranolazine Tablets in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, Ranolazine Tablets is present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Ranolazine Tablets and any potential adverse effects on the breastfed infant from Ranolazine Tablets or from the underlying maternal condition.

Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

Geriatric Use

Of the chronic angina patients treated with Ranolazine Tablets in controlled studies, 496 (48%) were ≥65 years of age, and 114 (11%) were ≥75 years of age. No overall differences in efficacy were observed between older and younger patients. There were no differences in safety for patients ≥65 years compared to younger patients, but patients ≥75 years of age on Ranolazine Tablets , compared to placebo, had a higher incidence of adverse events, serious adverse events, and drug discontinuations due to adverse events. In general, dose selection for an elderly patient should usually start at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease, or other drug therapy.

SIDE EFFECTS

Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.
A total of 2018 patients with chronic angina were treated with Ranolazine Tablets in controlled clinical trials. Of the patients treated with Ranolazine Tablets, 1026 were enrolled in two double-blind, placebo-controlled, randomized studies (CARISA, ERICA, MARISA) of up to 12 weeks' duration. In addition, upon study completion, 1251 patients received treatment with Ranolazine Tablets, in open-label, long-term studies; 1227 patients were exposed to Ranolazine Tablets,
for more than 1 year, 613 patients for more than 2 years, 531 patients for more than 3 years, and 326 patients for more than 4 years.
At recommended doses, about 6% of patients discontinued treatment with Ranolazine Tablets because of an adverse event in controlled studies in angina patients compared to about 3% on placebo. The most common adverse events that led to discontinuation more frequently on Ranolazine Tablets than placebo were dizziness (1.3% versus 0.1%), nausea (1% versus 0%), asthenia, constipation, and headache (each about 0.5% versus 0%). Doses above 1000 mg twice daily are poorly tolerated.
In controlled clinical trials of angina patients, the most frequently reported treatment-emergent adverse reactions (>4% and more common on Ranolazine Tablets than on placebo) were dizziness (6.2%), headache (5.5%), constipation (4.5%), and nausea (4.4%). Dizziness may be dose-related. In open-label, long-term treatment studies, a similar adverse reaction profile was observed.
The following additional adverse reactions occurred at an incidence of 0.5 to 4.0% in patients treated with Ranolazine Tablets and were more frequent than the incidence observed in placebo-treated patients:

Cardiac Disorders – bradycardia, palpitations
Ear and Labyrinth Disorders – tinnitus, vertigo
Eye Disorders – blurred vision
Gastrointestinal Disorders – abdominal pain, dry mouth, vomiting, dyspepsia
General Disorders and Administration Site Adverse Events – asthenia, peripheral edema
Metabolism and Nutrition Disorders – anorexia
Nervous System Disorders – syncope (vasovagal)
Psychiatric Disorders – confusional state
Renal and Urinary Disorders – hematuria
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders – dyspnea
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders – hyperhidrosis
Vascular Disorders – hypotension, orthostatic hypotension

Other (<0.5%) but potentially medically important adverse reactions observed more frequently with Ranolazine Tablets than placebo treatment in all controlled studies included: angioedema, renal failure, eosinophilia, chromaturia, blood urea increased, hypoesthesia, paresthesia, vertigo, thrombocytopenia, thrombocytopenia, leukopenia, and pancytopenia.
A large clinical trial in acute coronary syndrome patients was unsuccessful in demonstrating a benefit for Ranolazine Tablets , but there was no apparent proarrhythmic effect in these high-risk patients.

Laboratory Abnormalities

Ranolazine Tablets produces elevations of serum creatinine by 0.1 mg/dL, regardless of previous renal function, likely because of inhibition of creatinine's tubular secretion. In general, the elevation has a rapid onset, shows no signs of progression during long-term therapy, is reversible after discontinuation of Ranolazine Tablets, and is not accompanied by changes in BUN. In healthy volunteers, Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily had no effect upon the glomerular filtration rate. More marked and progressive increases in serum creatinine, associated with increases in BUN or potassium, indicating acute renal failure, have been reported after initiation of Ranolazine Tablets in patients with severe renal impairment.

Post marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Ranolazine Tablets . Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure:

Nervous System Disorders – Abnormal coordination, myoclonus, paresthesia, tremor, and other serious neurologic adverse events have been reported to occur, sometimes concurrently, in patients taking Ranolazine Tablets. The onset of events was often associated with an increase in Ranolazine Tablets dose or exposure. Many patients reported symptom resolution following drug discontinuation or dose decrease.

Metabolism and Nutrition Disorders – Cases of hypoglycemia have been reported in diabetic patients on anti diabetic medication.

Psychiatric Disorders – hallucination

Renal and Urinary Disorders – dysuria, urinary retention

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders – angioedema, pruritus, rash.

OVERDOSE

High oral doses of Ranolazine Tablets produce dose-related increases in dizziness, nausea, and vomiting. High intravenous exposure also produces diplopia, paresthesia, confusion, and syncope. In addition to general supportive measures, continuous ECG monitoring may be warranted in the event of overdose. Severe tremor, unsteady gait/incoordination, dysphasia, and hallucinations have been reported in cases of overdose with Ranolazine Tablets.
Since Ranolazine Tablets is about 62% bound to plasma proteins, hemodialysis is unlikely to be effective in clearing Ranolazine Tablets

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-Anginal (Beta Blockers) *ATC code:* CO1EB18.

Mechanism Of Action

The mechanism of action of Ranolazine Tablet's antianginal effects has not been determined. Ranolazine Tablets has anti-ischemic and antianginal effects that do not depend upon reductions in heart rate or blood pressure. It does not affect the rate-pressure product, a measure of myocardial work, at maximal exercise. Ranolazine Tablets at therapeutic levels can inhibit the cardiac late sodium current (I_{Na}). However, the relationship of this inhibition to angina symptoms is uncertain.
The QT prolongation effect of Ranolazine Tablets on the surface electrocardiogram is the result of inhibition of I_{Kr}, which prolongs the ventricular action potential.

Pharmacodynamic effects

Hemodynamic Effects

Patients with chronic angina treated with Ranolazine Tablets in controlled clinical studies had minimal changes in mean heart rate (+2 bpm) and systolic blood pressure (<3 mm Hg). Similar results were observed in subgroups of patients with CHF NYHA Class I or II, diabetes, or reactive airway disease, and in elderly patients.

Electrocardiographic Effects

Dose and plasma concentration-related increases in the QTc interval, reductions in T wave amplitude, and, in some cases, notched T waves, have been observed in patients treated with Ranolazine Tablets. These effects are believed to be caused by Ranolazine Tablets and not by its metabolites. The relationship between the change in QTc and Ranolazine Tablets plasma concentrations is linear, with a slope of about 2.6 m sec/1000 ng/mL, through exposures corresponding to doses several-fold higher than the maximum recommended dose of 1000 mg twice daily. The variable blood levels attained after a given dose of Ranolazine Tablets give a wide range of effects on QTc. At Tmax following repeat dosing at 1000 mg twice daily, the mean change in QTc is about 6 m sec, but in the 5% of the population with the highest plasma concentrations, the prolongation of QTc is at least 15 msec. In cirrhotic subjects with mild or moderate hepatic impairment, the relationship between plasma level of Ranolazine Tablets and QTc is much steeper.
Age, weight, gender, race, heart rate, congestive heart failure, diabetes, and renal impairment did not alter the slope of the QTc-concentration relationship of Ranolazine Tablets.
No proarrhythmic effects were observed on 7-day Holter recordings in 3162 acute coronary syndrome patients treated with Ranolazine Tablets. There was a significantly lower incidence of arrhythmias (ventricular tachycardia, bradycardia, supraventricular tachycardia, and new atrial fibrillation) in patients treated with Ranolazine Tablets (80%) versus placebo (87%), including ventricular tachycardia ≥3 beats (52% versus 61%). However, this difference in arrhythmias did not lead to a reduction in mortality, a reduction in arrhythmia hospitalization, or a reduction in arrhythmia symptoms.

Absorption and Distribution

After oral administration of Ranolazine Tablets, peak plasma concentrations of Ranolazine Tablets are reached between 2 and 5 hours. After oral administration of ^{14}C-Ranolazine Tablets as a solution, 73% of the dose is systemically available as Ranolazine Tablets or metabolites. The bioavailability of Ranolazine Tablets from Ranolazine Tablets relative to that from a solution of Ranolazine Tablets is 76%. Because Ranolazine Tablets is a substrate of P-gp, inhibitors of P-gp may increase the absorption of Ranolazine Tablets.
Food (high-fat breakfast) has no important effect on the Cmax and AUC of Ranolazine Tablets. Therefore, Ranolazine Tablets may be taken without regard to meals. Over the concentration range of 0.25 to 10 µg/mL, Ranolazine Tablets is approximately 62% bound to human plasma proteins.

Metabolism and Excretion

Ranolazine Tablets is metabolized mainly by CYP3A and, to a lesser extent, by CYP2D6. Following a single oral dose of Ranolazine Tablets solution, approximately 75% of the dose is excreted in urine and 25% in feces. Ranolazine Tablets is metabolized rapidly and extensively in the liver and intestine; less than 5% is excreted unchanged in urine and feces. The pharmacologic activity of the metabolites has not been well characterized. After dosing to steady state with 500 mg to 1500 mg twice daily, the four most abundant metabolites in plasma have AUC values ranging from about 5 to 33% that of Ranolazine Tablets, and display apparent half-lives ranging from 6 to 22 hours.

Drug Interactions

EFFECT OF OTHER DRUGS ON RANOLAZINE TABLETS

In vitro data indicate that Ranolazine Tablets is a substrate of CYP3A and, to a lesser degree, of CYP2D6. Ranolazine Tablets is also a substrate of P-glycoprotein.

Strong CYP3A Inhibitors

Plasma levels of Ranolazine Tablets with Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily are increased by 220% when co-administered with ketoconazole 200 mg twice daily

Moderate CYP3A Inhibitors

Plasma levels of Ranolazine Tablets with Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily are increased by 50 to 130% by diltiazem 180 to 360 mg, respectively. Plasma levels of Ranolazine Tablets with Ranolazine Tablets 750 mg twice daily are increased by 100% by verapamil 120 mg three times daily

Weak CYP3A Inhibitors

The weak CYP3A inhibitors simvastatin (20 mg once daily) and cimetidine (400 mg three times daily) do not increase the exposure to Ranolazine Tablets in healthy volunteers.

CYP3A Inducers

Rifampin 600 mg once daily decreases the plasma concentrations of Ranolazine Tablets (1000 mg twice daily) by approximately 95%.

CYP2D6 Inhibitors

Paroxetine 20 mg once daily increased Ranolazine Tablets concentrations by 20% in healthy volunteers receiving Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily. No dose adjustment of Ranolazine Tablets is required in patients treated with CYP2D6 inhibitors.

Digoxin

Plasma concentrations of Ranolazine Tablets are not significantly altered by concomitant digoxin at 0.125 mg once daily.

Effect Of Ranolazine Tablets On Other Drugs

In vitro Ranolazine Tablets and its O-demethylated metabolite are weak inhibitors of CYP3A and moderate inhibitors of CYP2D6 and P-gp. *In vitro* Ranolazine Tablets is an inhibitor of OCT2.

CYP3A Substrates

The plasma levels of simvastatin, a CYP3A substrate, and its active metabolite are increased by 100% in healthy volunteers receiving 80 mg once daily and Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily. Mean exposure to atorvastatin (80 mg daily) is increased by 40% following co-administration with Ranolazine Tablets(1000 mg twice daily) in healthy volunteers. However, in one subject the exposure to atorvastatin and metabolites was increased by ~400% in the presence of Ranolazine Tablets.

Diltiazem

The pharmacokinetics of diltiazem is not affected by Ranolazine Tablets in healthy volunteers receiving diltiazem 60 mg three times daily and Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily.

P-gp Substrates

Ranolazine Tablets increases digoxin concentrations by 50% in healthy volunteers receiving Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily and digoxin 0.125 mg once daily.

CYP2D6 Substrates

Ranolazine Tablets 750 mg twice daily increases the plasma concentrations of a single dose of immediate release metoprolol (100 mg), a CYP2D6 substrate, by 80% in extensive CYP2D6 metabolizers with no need for dose adjustment of metoprolol. In extensive metabolizers of dextromethorphan, a substrate of CYP2D6, Ranolazine Tablets inhibits partially the formation of the main metabolite dextrorphan.

OCT2 Substrates

In subjects with type 2 diabetes mellitus, the exposure to metformin is increased by 40% and 80% following administration of Ranolazine Tablets 500 mg twice daily and 1000 mg twice daily, respectively. If co-administered with Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily, do not exceed metformin doses of 1700 mg/day.

Preclinical safety data

Chronic Stable Angina

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine Tablets In Stable Angina) was a study in 823 chronic angina patients randomized to receive 12 weeks of treatment with twice-daily Ranolazine Tablets 750 mg, 1000 mg, or placebo, who also continued on daily doses of atenolol 50 mg, amlodipine 5 mg, or diltiazem CD 180 mg. Sublingual nitrates were used in this study as needed.
In this trial, statistically significant (p <0.05) increases in modified Bruce treadmill exercise duration and time to angina were observed for each Ranolazine Tablets dose versus placebo, at both trough (12 hours after dosing) and peak (4 hours after dosing) plasma levels, with minimal effects on blood pressure and heart rate. The changes versus placebo in exercise parameters are presented in Table 1. Exercise treadmill results showed no increase in effect on exercise at the 1000 mg dose compared to the 750 mg dose.

Table 1 Exercise Treadmill Results (CARISA)

	Mean Difference from Placebo (sec)	
Study	CARISA (N=791)	
Ranolazine Tablets Twice-daily Dose	750 mg	1000mg
	Exercise Duration	
Trough	24'	24'
Peak	34'	26'
	Time to Angina	
Trough	30'	26'
Peak	38'	38'
	Time to 1 mm ST-Segment	
Depression	20	21
Trough Peak	41'	35'
	Peak	
	'p-value =0.05	
	'p-value =0.05	

Table 2 Angina Frequency and Nitroglycerin Use (CARISA)

		Placebo	Ranolazine Tablets 750 Mg'	Ranolazine Tablets 1000 Mg'
Angina Frequency (attacks/week)	N	258	272	261
	Mean	3.3	2.5	2.1
	P-Value vs placebo	-	0.006	<0.001
Nitroglycerin Use (doses/week)	N	252	262	244
	Mean	3.1	2.1	1.8
	P-Value vs placebo	-	0.016	<0.001

Tolerance to Ranolazine Tablets did not develop after 12 weeks of therapy. Rebound increases in angina, as measured by exercise duration, have not been observed following abrupt discontinuation of Ranolazine Tablets.
Ranolazine Tablets has been evaluated in patients with chronic angina who remained symptomatic despite treatment with the maximum dose of an antianginal agent. In the ERICA (Efficacy of Ranolazine Tablets In Chronic Angina) trial, 565 patients were randomized to receive an initial dose of Ranolazine Tablets 500 mg twice daily or placebo for 1 week, followed by 6 weeks of treatment with Ranolazine Tablets 1000 mg twice daily or placebo, in addition to concomitant treatment with amlodipine 10 mg once daily. In addition, 45% of the study population also received long-acting nitrates. Sublingual nitrates were used as needed to treat angina episodes. Results are shown in Table 3. Statistically significant decreases in angina attack frequency (p=0.026) and nitroglycerin use (p=0.014) were observed with Ranolazine Tablets compared to placebo. These treatment effects appeared consistent across age and use of long-acting nitrates.

Table.3 Angina Frequency and Nitroglycerin Use (ERICA)

		Placebo	Ranolazine Tablets*
Angina Frequency (attacks/week)	N	281	277
	Mean	4.3	3.3
	Median	2.4	2.2
Nitroglycerin Use(doses/week)	N	281	277
	Mean	3.6	2.7
	Median	1.7	1.3

*1000 mg twice daily

Gender

Effects on angina frequency and exercise tolerance were considerably smaller in women than in men. In CARISA, the improvement in Exercise Tolerance Test (ETT) in females was about 33% of that in males at the 1000 mg twice-daily dose level. In ERICA, where the primary endpoint was angina attack frequency, the mean reduction in weekly angina attacks was 0.3 for females and 1.3 for males.

Race

There were insufficient numbers of non-Caucasian patients to allow for analyses of efficacy or safety by racial subgroup.

Lack of Benefit in Acute Coronary Syndrome

In a large (n=6560) placebo-controlled trial (MERLIN-TIMI 36) in patients with acute coronary syndrome, there was no benefit shown on outcome measures. However, the study is somewhat reassuring regarding proarrhythmic risks, as ventricular arrhythmias were less common on Ranolazine Tablets, and there was no difference between Ranolazine Tablets and placebo in the risk of all-cause mortality (relative risk Ranolazine Tablets: placebo 0.99 with an upper 95% confidence limit of 1.22).

Pharmaceutical particulars

List of excipients

NIZACARD (Ranolazine Extended Release Tablets 500mg & 1000mg):
Methacrylic Acid copolymer USP/NF(Eudragit L100S5), Microcrystalline cellulose USP/NF(Avicel PH 200), Hypromellose USP (HPMC 2910/ 6CPS, (Methocel E5LV Premium),Sodium Hydrochloride, USP/NF, Purified water, HIS/USP/Ph.EurSt. Magnesium stearate, USP/NF (Ligamed MF-2-V- VEG), Opadry II Blue:85F505115, IH.

HOW SUPPLIED

NIZACARD 500 (Ranolazine Extended Release Tablets 500 mg)

- Blue Coloured, Oblong shaped film Coated tablets debossed with 'R18' on one side and 'H' on the other side.

NIZACARD 1000 (Ranolazine Extended Release Tablets 1000 mg)

- Blue Coloured, Oblong shaped film Coated tablets debossed with 'R19' on one side and 'H' on the other side.

Nature of Pack

Blister pack: 3 x 10's Clear PVC/PVdC Blister Pack.

Special precautions for storage:
Stored below 30°C.

Category of Distribution: Prescription Preparations (PP)

Pharmacological Classification: 12.9 Other Cardiovascular Drugs.

Zimbabwe Reg.No.....

Date of Publication: 07/2021

REFERENCE:

General reference:
1.Summary of Product Characteristics of Ranexa® (Ranolazine) Extended Release Tablets 500 mg and 1000mg.

Manufactured by:
HETERO LABS LIMITED,
Unit III, 22-110, IDA, Jeedimetla, Hyderabad
Telangana, INDIA.

Size : 280 x 660 mm

Non- Printing Colour

Die Cut

Printing Colour

Black

NIZACARD 500/1000
(Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 500 mg / 1000 mg)

2064353

NIZACARD 500/1000

(Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 500 mg / 1000 mg)

NIZACARD 500 (Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 500 mg)
Chaque comprimé à libération prolongée contient 500 mg de Ranolazine.

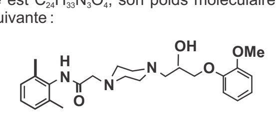
NIZACARD 1000(Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 1000 mg)
Chaque comprimé à libération prolongée contient 1000 mg de Ranolazine.

Annexe du MDO (médicament délivré sur ordonnance seulement) : S2 NS2 Médicament sur ordonnance seulement PP

<u>DESCRIPTION DU MÉDICAMENT</u>

Comprimés de Ranolazine

Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée
Comprimés de Ranolazine est un mélange racémique, chimiquement décrit comme 1-pipérazine-acétamide, N-(2,6-diméthylphényl)-4-[2-hydroxy-3-(2-méthoxyphénoxy)propyl]-, (±)-. Sa formule empirique est $C_{24}H_{33}N_3O_4$, son poids moléculaire est de 427,54 g/mol, et sa formule structurelle est la suivante :



Comprimés de Ranolazine est un solide blanc à blanc cassé. Comprimés de Ranolazine es soluble dans le dichlorométhane et le méthanol ; peu soluble dans le tétrahydrofurane, l'éthanol, l'acétonitrile et l'acétone ; légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, le toluène et l'éther éthylique ; et très légèrement soluble dans l'eau.
Comprimés de Ranolazine contient 500 mg ou 1000 mg de Ranolazine et les ingrédients inactifs suivants : cire de carnauba, hypromellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique (type C), cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, hydroxyde de sodium et dioxyde de titane. Les ingrédients inactifs supplémentaires pour le comprimé de 500 mg comprennent : alcool polyvinylique, talc, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Les ingrédients inactifs supplémentaires pour le comprimé de 1000 mg comprennent : lactose monohydraté, triacétine et oxyde de fer jaune.

<u>INDICATION</u>

Comprimés de Ranolazine est indiqué pour le traitement de l'angine chronique.
Comprimés de Ranolazine peut être utilisé avec des bêtabloquants, des nitrates, des inhibiteurs calciques, un traitement antiplaquettaire, un traitement hypolipidémiant, des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine.

<u>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</u>

Informations posologiques

Initier Comprimés de Ranolazine à une posologie de 500 mg deux fois par jour et augmenter à 1000 mg deux fois par jour, au besoin, en fonction des symptômes cliniques. Prendre Comprimés de Ranolazine avec ou sans nourriture. Avaler Comprimés de Ranolazine entier ; ne pas écraser, casser ou mâcher.
La dose quotidienne maximale recommandée de Comprimés de Ranolazine est de 1000 mg deux fois par jour.
Si une dose de Comprimés de Ranolazine est oubliée, prendre la dose prescrite à l'heure prévue ; ne pas doubler la dose suivante.

Modification de la dose

Un ajustement posologique peut être nécessaire lorsque Comprimés de Ranolazine est pris en combinaison avec certains autres médicaments. Limiter la dose maximale de Comprimés de Ranolazine à 500 mg deux fois par jour chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A tels que le diltiazem, le vérapamil et l'érythromycine. L'utilisation de Comprimés de Ranolazine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A est contre-indiquée. L'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp, comme la cyclosporine, peut augmenter l'exposition à Comprimés de Ranolazine. Titrer Comprimés de Ranolazine selon la réponse clinique.

<u>CONTRE-INDICATIONS</u>

Comprimés de Ranolazine est contre-indiqué chez les patients :

- Prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A
- Prenant des inducteurs du CYP3A
- Souffrant de cirrhose hépatique

<u>MISES EN GARDE SPÉCIALS ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI</u>

Allongement de l'intervalle QT

Comprimés de Ranolazine bloque l'I_{Kr} et allonge l'intervalle QTc de manière proportionnelle à la dose.
L'expérience clinique dans une population présentant un syndrome coronarien aigu n'a pas montré un risque accru de proarythmie ou de mort subite. Cependant, il existe peu d'expérience avec des doses élevées (>1000 mg deux fois par jour) ou des expositions élevées, d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT, des variantes du canal potassique entraînant un long intervalle QT, chez les patients ayant des antécédents familiaux de syndrome du QT long (ou congénital) ou chez les patients présentant un allongement acquis connu de l'intervalle QT.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale aiguë a été observée chez certains patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 ml/min) prenant Comprimés de Ranolazine. En cas d'insuffisance rénale aiguë (p.ex., augmentation marquée de la créatinine sérique associée à une augmentation de l'azote uréique sanguin), arrêter Comprimés de Ranolazine et traiter de manière appropriée.
Surveiller la fonction rénale après l'initiation et périodiquement chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (ClCr < 60 ml/min) pour des augmentations de la créatinine sérique accompagnées d'une augmentation de l'azote uréique sanguin.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Informer le patient de lire la notice destinée aux patients qui a été approuvée par le FDA
Informer les patients que Comprimés de Ranolazine n'atténuera pas un épisode d'angine aiguë.

Inhibiteurs puissants du CYP3A, inducteurs du CYP3A, cirrhose hépatique

- Informer les patients que Comprimés de Ranolazine ne doit pas être utilisé avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A (p.ex. kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir)
- Informer les patients que Comprimés de Ranolazine ne doit pas être utilisé avec des médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A (p.ex., rifampine, rifabutine, rifapentine, barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis).
- Informer les patients que Comprimés de Ranolazine ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de cirrhose hépatique

Inhibiteurs modérés du CYP3A, inhibiteurs de la P-gp, produits à base de pamplemousse

- Conseiller aux patients de dire à leur médecin s'ils reçoivent des médicaments qui sont des .inhibiteurs modérés du CYP3A (p.ex. diltiazem, vérapamil, érythromycine)
- Conseiller aux patients de dire à leur médecin s'ils reçoivent des médicaments qui sont des inhibiteurs de la P-gp (p.ex. cyclospirine)
- Conseiller aux patients de limiter leur consommation de jus de pamplemousse ou de produits à base de pamplemousse lorsqu'ils prennent Comprimés de Ranolazine.

Allongement de l'intervalle QT

- Informer les patients que Comprimés de Ranolazine peut produire des changements apparaissant à l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QTc).
- Conseiller aux patients d'informer leur médecin de tout antécédent personnel ou familial d'allongement de l'intervalle QTc, de syndrome congénital du QT long ou s'ils prennent des médicaments qui allongent l'intervalle QTc tels que les anti-arythmiques de classe la (p.ex., quinidine) ou de classe III (p.ex., dofétilide, sotalol, amiodarone), érythromycine et certains antipsychotiques (p.ex., thioridazine, ziprasidone).

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale grave peuvent être à risque d'insuffisance rénale lorsqu'ils prennent Comprimés de Ranolazine. Conseiller aux patients de dire à leur médecin s'ils ont une fonction rénale altérée avant ou pendant qu'ils prennent Comprimés de Ranolazine.

Étourdissement, évanouissement

- Informer les patients que Comprimés de Ranolazine peut provoquer des étourdissements et une sensation de tête légère. Les patients doivent savoir comment ils réagissent à Comprimés de Ranolazine avant de conduire un véhicule ou utiliser une machine, ou de se livrer à des activités exigeant une vigilance ou une coordination mentale.
- Conseiller aux patients de contacter leur médecin s'ils éprouvent des évanouissements pendant qu'ils prennent Comprimés de Ranolazine.

Administration

- Demander aux patients d'avaler Comprimés de Ranolazine entier, avec ou sans repas, et de ne pas écraser, casser ou mâcher les comprimés. Informez les patients que s'ils oublient une dose, ils doivent prendre la dose habituelle à l'heure prévue suivante. Il ne faut pas prendre une dose double. Informer les patients que les doses de Comprimés de Ranolazine supérieures à 1000 mg deux fois par jour ne doivent pas être utilisées
- Conseiller aux patients d'informer leur médecin de tout autre médicament pris en concomitance avec Comprimés de Ranolazine, y compris les médicaments en vente libre.

Toxicologie non clinique

Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Comprimés de Ranolazine s'est avéré négatif pour le potentiel génotoxique dans les tests suivants : Essai de mutation réverse sur des bactéries, test de conversion génique mitotique sur Saccharomyces, test d'aberrations chromosomiques sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO), test de mutation génique sur cellules CHO/HGPRT de mammifères et tests sur le micronoyau de la moelle osseuse des souris et des rats.
Il n'y a eu aucune preuve de potentiel cancérogène chez les souris ou les rats. Les doses orales les plus élevées utilisées dans les études de cancérogénicité étaient de 150 mg/kg/jour pendant 21 mois chez les rats (900 mg/m²/jour) et 50 mg/kg/jour pendant 24 mois chez les souris (150 mg/m²/jour). Ces doses maximales tolérées représentent 0,8 et 0,1 fois, respectivement, la dose maximale recommandée chez les humains (DMRH) de 2000 mg par jour sur la base de la surface. Une étude publiée a rapporté que Comprimés de Ranolazine favorise la formation de tumeurs et la progression vers la malignité lorsqu'il est administré à des souris transgéniques APC (min/+) à une dose de 30 mg/kg deux fois par jour. L'importance clinique de cette observation n'est pas connue.
Chez les rats mâles et femelles, l'administration orale de Comprimés de Ranolazine qui a produit des expositions (ASC) environ 3 fois ou 5 fois plus élevées, respectivement, que la DMRH n'a eu aucun effet sur la fertilité.

Utilisation dans les populations particulières

Grossesse

Résumé des risques

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation de Comprimés de Ranolazine chez les femmes enceintes permettant de fournir des informations sur les risques associés au médicament. Des études sur des rats et des lapins n'ont montré aucune preuve d'effets nocifs sur le fœtus à des expositions 4 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez les humains (DMRH).
Dans la population américaine générale, le risque de base estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses reconnues en clinique est de 2 à 4% et 15 à 20%, respectivement.

Données animales

Des études de toxicité embryo-fœtale ont été réalisées chez des rats et des lapins ayant reçu Comprimés de Ranolazine par voie orale pendant l'organogenèse. Chez les rats, une diminution du poids des fœtus et une réduction de l'ossification ont été observées à des doses (correspondant à 4 fois l'ASC pour la DMRH) qui ont provoqué une perte de poids chez la mère. Aucun effet indésirable fœtal n'a été observé chez les deux espèces exposées (ASC) à Comprimés de Ranolazine à des expositions (ASC) égales à la DMRH.

Allaitement

Résumé des risques

Il n'y a pas de données sur la présence de Comprimés de Ranolazine dans le lait maternel, sur les effets sur le nourrisson allaité ou sur les effets sur la production de lait. Cependant, Comprimés de Ranolazine est présent dans le lait des rates. Les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé doivent être pris en compte, de même que le besoin clinique de Comprimés de Ranolazine pour la mère et tout effet indésirable potentiel sur le nourrisson allaité lié à Comprimés de Ranolazine ou à la condition maternelle sous-jacente.
Des rats femelles adultes ont reçu Comprimés de Ranolazine par voie orale du jour de gestation 6 au jour postnatal 20. Aucun effet indésirable sur le développement, le comportement ou les paramètres de reproduction des petits n'a été observé à une dose maternelle de 60 mg/kg/jour (égale à la DMRH sur la base de l'ASC). Aux doses toxiques pour la mère, les petits mâles et femelles ont présenté une mortalité accrue et une diminution du poids corporel, et les petits femelles ont présenté une activité motrice accrue. Les petits ont été potentiellement exposés à de faibles quantités de Comprimés de Ranolazine à travers le lait maternel.

Utilisation pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Utilisation gériatrique

Parmi les patients souffrant d'une angine chronique et traités par Comprimés de Ranolazine dans des études contrôlées, 496 (48%) étaient âgés de ≤65 ans et 114 (11%) étaient âgés de ≤75 ans. Aucune différence globale en termes d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Il n'y a eu aucune différence en ce qui concerne la sécurité chez les patients ≤65 ans par rapport aux patients plus jeunes, mais les patients ≤75 ans prenant Comprimés de Ranolazine, par rapport au placebo, ont eu une incidence plus élevée d'effets indésirables, d'effets indésirables graves et d'abandons de traitement dus à des effets indésirables. En général, la sélection de la posologie pour les patients âgés doit être la dose la plus faible, en tenant compte de la plus grande fréquence de fonction hépatique, rénale ou cardiaque diminuée, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Comprimés de Ranolazine est contre-indiqué chez les patients souffrant de cirrhose hépatique. Dans une étude sur des patients cirrhotiques, la Cmax de Comprimés de Ranolazine a été augmentée de 30% chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), mais a augmentée de 80% chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport aux patients sans insuffisance hépatique. Cette augmentation n'était pas suffisante pour expliquer l'augmentation de 3 fois de l'allongement de l'intervalle QT observée chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique de Comprimés de Ranolazine chez des sujets présentant une insuffisance rénale grave (ClCr <30 ml/min) a été arrêtée lorsque 2 des 4 sujets ont développé une insuffisance rénale aiguë après avoir reçu Comprimés de Ranolazine à raison de 500 mg deux fois par jour pendant 5 jours (phase d'introduction) suivis de 1000 mg deux fois par jour (1 dose chez un sujet et 11 doses chez l'autre). Des augmentations de la créatinine, de l'azote uréique sanguin et du potassium ont été observées chez 3 sujets pendant la phase d'introduction de 500 mg. Un sujet a nécessité une hémodialyse, tandis que l'état des 2 autres sujets s'est amélioré à l'arrêt du médicament. Une surveillance périodique de la fonction rénale est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave. Arrêter Comprimés de Ranolazine en cas d'insuffisance rénale aiguë.
Dans une étude distincte, la Cmax a été augmentée de 40 à 50% chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave par rapport aux patients sans insuffisance rénale, ce qui suggère une augmentation similaire de l'exposition chez les patients présentant une insuffisance rénale, indépendamment du degré d'insuffisance. La pharmacocinétique de Comprimés de Ranolazine n'a pas été évaluée chez les patients sous dialyse.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (Classes I à IV de la NYHA) n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de Comprimés de Ranolazine. Comprimés de Ranolazine ont eu des effets minimes sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez les patients souffrant d'une angine de poitrine et d'une insuffisance cardiaque des classes I à IV de la NYHA. Aucun ajustement de la dose de Comprimés de Ranolazine n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque.

Utilisation chez les patients souffrant de diabète sucré

Une évaluation pharmacocinétique de population des données provenant de patients souffrant d'angine et de sujets en bonne santé n'a montré aucun effet du diabète sur la pharmacocinétique de Comprimés de Ranolazine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant de diabète.
Comprimés de Ranolazine produit de faibles réductions du taux d'HbA1c chez les patients souffrant de diabète, dont la signification clinique est inconnue. Comprimés de Ranolazine ne doit pas être envisagé pour le traitement du diabète.

<u>INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION</u>

Effets d'autres médicaments sur Comprimés de Ranolazine

Inducteurs puissants du CYP3A

Ne pas utiliser Comprimés de Ranolazine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, y compris le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, l'indinavir et le saquinavir.

Inhibiteurs modérés du CYP3A

Il faut limiter la dose de Comprimés de Ranolazine à 500 mg deux fois par jour chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A, y compris le diltiazem, le vérapamil, l'érythromycine, le fluconazole, le jus de pamplemousse ou les produits contenant du pamplemousse.

Inhibiteurs de la P-gp

L'utilisation concomitante de Comprimés de Ranolazine et d'inhibiteurs de la P-gp, comme la cyclosporine, peut entraîner une augmentation des concentrations de Comprimés de Ranolazine. Titrer Comprimés de Ranolazine selon la réponse clinique chez les patients traités en concomitance avec des inhibiteurs principaux de la P-gp comme la cyclosporine.

Effets de Comprimés de Ranolazine sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP3A

Il faut limiter la dose de simvastatine chez les patients prenant n'importe quelle dose de Comprimés de Ranolazine à 20 mg une fois par jour, lorsque Comprimés de Ranolazine est co-administré. Un ajustement de la dose d'autres substrats sensibles du CYP3A (p.ex., lovastatine) et des substrats du CYP3A ayant marge thérapeutique étroite (p.ex., ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) peut être nécessaire car Comprimés de Ranolazine peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Médicaments transportés par la P-gp

L'utilisation concomitante de Comprimés de Ranolazine et de digoxine entraîne une augmentation de l'exposition à la digoxine. La dose de digoxine peut devoir être ajustée.

Médicaments métabolisés par le CYP2D6

L'exposition aux substrats du CYP2D6, tels que les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques, peut être accrue lors de la co-administration de Comprimés de Ranolazine, et des doses plus faibles de ces médicaments peuvent être nécessaires.

Médicaments transportés par le OCT2

Chez les sujets souffrant de diabète sucré de type 2, l'utilisation concomitante de Comprimés de Ranolazine 1000 mg deux fois par jour et de metformine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine. Lorsque Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour est co-administré avec de la metformine, la dose de metformine ne doit pas dépasser 1700 mg/jour. Surveiller la glycémie et les risques associés aux expositions élevées à la metformine.
L'exposition à la metformine n'a pas été significativement augmenté lorsqu'elle a été administrée avec Comprimés de Ranolazine à raison de 500 mg deux fois par jour.

<u>FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT</u>

Grossesse

Résumé des risques

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation de Comprimés de Ranolazine chez les femmes enceintes permettant de fournir des informations sur les risques associés au médicament. Des études sur des rats et des lapins n'ont montré aucune preuve d'effets nocifs sur le fœtus à des expositions 4 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez les humains (DMRH).
Dans la population américaine générale, le risque de base estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses reconnues en clinique est de 2 à 4% et 15 à 20%, respectivement

Données animales

Des études de toxicité embryo-fœtale ont été réalisées chez des rats et des lapins ayant reçu Comprimés de Ranolazine par voie orale pendant l'organogenèse. Chez les rats, une diminution du poids des fœtus et une réduction de l'ossification ont été observées à des doses (correspondant à 4 fois l'ASC pour la DMRH) qui ont provoqué une perte de poids chez la mère. Aucun effet indésirable fœtal n'a été observé chez les deux espèces exposées (ASC) à Comprimés de Ranolazine à des expositions (ASC) égales à la DMRH.

Allaitement

Résumé des risques

Il n'y a pas de données sur la présence de Comprimés de Ranolazine dans le lait maternel, sur les effets sur le nourrisson allaité ou sur les effets sur la production de lait. Cependant, Comprimés de Ranolazine est présent dans le lait des rates. Les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé doivent être pris en compte, de même que le besoin clinique de Comprimés de Ranolazine pour la mère et tout effet indésirable potentiel sur le nourrisson allaité lié à Comprimés de Ranolazine ou à la condition maternelle sous-jacente.

Utilisation pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Utilisation gériatrique

Parmi les patients souffrant d'une angine chronique et traités par Comprimés de Ranolazine dans des études contrôlées, 496 (48%) étaient âgés de ≥65 ans et 114 (11%) étaient âgés de ≥75 ans. Aucune différence globale en termes d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Il n'y a eu aucune différence en ce qui concerne la sécurité chez les patients ≥65 ans par rapport aux patients plus jeunes, mais les patients ≥75 ans prenant Comprimés de Ranolazine, par rapport au placebo, ont eu une incidence plus élevée d'effets indésirables, d'effets indésirables graves et d'abandons de traitement dus à des effets indésirables. En général, la sélection de la posologie pour les patients âgés doit être la dose la plus faible, en tenant compte de la plus grande fréquence de fonction hépatique, rénale ou cardiaque diminuée, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

<u>EFFETS INDÉSIRABLES</u>

Expérience des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.
Au total, 2018 patients souffrant d'angine chronique ont été traités avec Comprimés de Ranolazine dans des essais cliniques contrôlés. Parmi les patients traités avec Comprimés de Ranolazine, 1026 ont été inscrits dans trois études à double insu, contrôlées par placebo et randomisées (CARISA, ERICA, MARISA) d'une durée maximale de 12 semaines. De plus, à la fin de l'étude, 1251 patients ont reçu un traitement avec Comprimés de Ranolazine dans des études ouvertes à long terme ; 1227 patients ont été exposés à Comprimés de Ranolazine, pendant plus d'un an, 613 patients pendant plus de 2 ans, 531 patients pendant plus de 3 ans et 326 patients pendant plus de 4 ans.
Aux doses recommandées, environ 6% des patients ont arrêté le traitement avec Comprimés de Ranolazine en raison d'un effet indésirable dans les études contrôlées chez les patients souffrant d'angine, contre environ 3% sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont conduit à l'arrêt du traitement avec Comprimés de Ranolazine plus fréquemment que celui avec le placebo étaient : étourdissements (1,3% contre 0,1%), nausées (1% contre 0%), asthénie, constipation et maux de tête (environ 0,5% contre 0% chacun). Les doses supérieures à 1000 mg deux fois par jour sont mal tolérées.
Dans les essais cliniques contrôlés chez des patients souffrant d'angine, les effets indésirables apparus au cours de traitement les plus fréquemment rapportés (> 4% et plus fréquemment avec Comprimés de Ranolazine qu'avec le placebo) étaient : étourdissements (6,2%), maux de tête (5,5%), constipation (4,5%) et nausées (4,4%). Les étourdissements peuvent être liés à la dose. Dans les études ouvertes de traitement à long terme, un profil d'effets indésirables similaire a été observé.
Les effets indésirables supplémentaires suivants se sont produits à une incidence de 0,5 à 4,0% chez les patients traités avec Comprimés de Ranolazine et étaient plus fréquents que l'incidence observée chez les patients traités avec le placebo :

Troubles cardiaques –bradycardie, palpitations

Troubles de l'oreille et du labyrinthe –acouphène, vertige

Troubles oculaires –vision trouble

Troubles gastro-intestinaux –douleur abdominale, sécheresse buccale, vomissement, dyspepsie

Troubles généraux et condition au site d'administration –asthénie, œdème périphérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition –anorexie

Troubles du système nerveux –syncope (vasovagal)

Troubles psychiatriques –état confusionnel

Troubles rénaux et urinaires –hématurie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux –dyspnée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané –hyperhidrose

Troubles vasculaires –hypotension, hypotension orthostatique

Les autres effets indésirables (<0,5%) potentiellement et médicalement importants qui ont été observés plus fréquemment avec Comprimés de Ranolazine qu'avec le traitement par placebo dans toutes les études contrôlées comprenaient : œdème de Quincke, insuffisance rénale, éosinophilie, chromaturie, augmentation de l'urée sanguine, hypoesthésie, paresthésie, tremblements, fibrose pulmonaire, thrombocytopénie, leucopénie et pancytopénie.
Un grand essai clinique mené chez des patients souffrant de syndrome coronarien aigu n'a pas réussi à démontrer un bénéfice pour Comprimés de Ranolazine, mais il n'y a eu aucun effet proarythmique apparent chez ces patients présentant un risque élevé.

Anomalies de laboratoire

Comprimés de Ranolazine produit une élévation de la créatinine sérique de 0,1 mg/dl, indépendamment de la fonction rénale antérieure, probablement en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. En général, l'élévation est d'apparition rapide, ne montre aucun signe d'évolution pendant le traitement à long terme, est réversible après l'arrêt de Comprimés de Ranolazine et n'est pas accompagnée de changements dans l'azote uréique sanguin. Chez les volontaires en bonne santé, l'administration de Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour n'a eu aucun effet sur le taux de filtration glomérulaire. Des augmentations plus marquées et progressives de la créatinine sérique, associées à des augmentations de l'azote uréique sanguin ou du potassium, indiquant une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportées après l'initiation de Comprimés de Ranolazine chez des patients présentant une insuffisance rénale grave.

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de Comprimés de Ranolazine. Parce que ces effets sont rapportés de manière volontaire par une population de taille non certaine, il n'est pas toujours possible d'estimer, de manière fiable, leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament :
Troubles du système nerveux –Des troubles de la coordination, des myoclonies, des paresthésies, des tremblements et d'autres effets indésirables neurologiques graves ont été rapportés, parfois simultanément, chez des patients prenant Comprimés de Ranolazine. L'apparition des événements était souvent associée à une augmentation de la dose de Comprimés de Ranolazine ou de l'exposition. De nombreux patients ont rapporté une disparition des symptômes après l'arrêt du médicament ou la diminution de la dose.

Troubles du métabolisme et de la nutrition –Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques prenant des médicaments contre le diabète.

Troubles psychiatriques –hallucination

Troubles rénaux et urinaires –dysurie, rétention urinaire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané –œdème de Quincke, prurit, éruption cutanée.

<u>SURDOSAGE</u>

Les doses orales élevées de Comprimés de Ranolazine produisent une augmentation proportionnelle à la dose des étourdissements, des nausées et des vomissements. Une exposition intraveineuse élevée produit également une diplopie, une paresthésie, une confusion et une syncope. En plus des mesures générales de soutien, une surveillance continue de l'ECG peut être justifiée en cas de surdosage. Des tremblements sévères, une démarche instable / incoordination, une dysphasie et des hallucinations ont été rapportés dans des cas de surdosage de Comprimés de Ranolazine.
Étant donné que Comprimés de Ranolazine est lié aux protéines plasmatiques à environ 62%, il est peu probable que l'hémodialyse soit efficace dans l'élimination de Comprimés de Ranolazine.

<u>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</u>

Propriétés pharmacodynamiques

<u>*Groupe pharmacothérapeutique :*</u> Antiangineux (bêtabloquants) <u>*Code ATC :*</u> CO1EB18.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des effets antiangineux de Comprimés de Ranolazine n'a pas été déterminé. Comprimés de Ranolazine a des effets anti-ischémiques et antiangineux qui ne dépendent pas de la réduction de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Il n'affecte pas le produit vitesse-pression, une mesure du travail du myocarde, à l'exercice maximal. À des niveaux thérapeutiques, Comprimés de Ranolazine peut inhiber le courant sodique tardif cardiaque (I_{Na}). Cependant, la relation entre cette inhibition et les symptômes de l'angine est incertaine.
L'effet d'allongement de l'intervalle QT de Comprimés de Ranolazine sur l'électrocardiogramme de surface est le résultat de l'inhibition du I_{Kr}, qui prolonge le potentiel d'action ventriculaire.
<u>*Effets pharmacodynamiques*</u>

Effets hémodynamiques

Les patients souffrant d'angine chronique et traités par Comprimés de Ranolazine dans les études cliniques contrôlées ont présenté des changements minimes de la fréquence cardiaque moyenne (<2 bpm) et de la pression artérielle systolique (<3 mm Hg). Des résultats similaires ont été observés dans les sous-groupes de patients présentant une ICC de la classe I ou II de la NYHA, un diabète ou une maladie réactive des voies respiratoires, ainsi que chez les patients âgés.

Effets électrocardiographiques

Des augmentations de l'intervalle QTc liées à la dose et à la concentration plasmatique, des réductions de l'amplitude de l'onde T et, dans certains cas, des ondes T entaillées, ont été observées chez des patients traités par Comprimés de Ranolazine. On pense que ces effets sont causés par Comprimés de Ranolazine et non par ses métabolites. La relation entre le changement de l'intervalle QTc et les concentrations plasmatiques de Comprimés de Ranolazine est linéaire, avec une pente d'environ 2,6 m sec/1000 ng/ml, pour des expositions correspondant à des doses plusieurs fois supérieures à la dose maximale recommandée de 1000 mg deux fois par jour. Les niveaux sanguins variables atteints après l'administration d'une dose de Comprimés de Ranolazine provoquent une large gamme d'effets sur le QTc. Au Tmax après l'administration répétée de 1000 mg deux fois par jour, le changement moyen du QTc est d'environ 6 msec, mais dans les 5% de la population ayant les concentrations plasmatiques les plus élevées, l'allongement du QTc est d'au moins 15 msec. Chez les sujets cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la relation entre la concentration plasmatique de Comprimés de Ranolazine et le QTc est beaucoup plus raide.
L'âge, le poids, le sexe, la race, la fréquence cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, le diabète et l'insuffisance rénale n'ont pas altéré la pente de la relation QTc-concentration de Comprimés de Ranolazine.
Aucun effet pro-arythmique n'a été observé sur les enregistrements Holter de 7 jours chez 3162 patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu et traités avec Comprimés de Ranolazine. Il y a eu une incidence significativement plus faible d'arythmies (tachycardie ventriculaire, bradycardie, tachycardie supraventriculaire et nouvelle fibrillation auriculaire) chez les patients traités par Comprimés de Ranolazine (80%) par rapport au placebo (87%), incluant tachycardie ventriculaire ≤3 battements (52 % contre 61%). Cependant, cette différence dans les arythmies n'a pas mené à une réduction de la mortalité, à une réduction des hospitalisations pour cause d'arythmie ou à une réduction des symptômes d'arythmie.

Absorption et distribution

Après l'administration orale de Comprimés de Ranolazine, les concentrations plasmatiques maximales de Comprimés de Ranolazine sont atteintes entre 2 et 5 heures. Après l'administration orale de Comprimés de Ranolazine marqué au ^{14}C sous forme de solution, 73% de la dose sont systémiquement disponibles sous forme de Comprimés de Ranolazine ou de métabolites. La biodisponibilité de Comprimés de Ranolazine de Comprimés de Ranolazine par rapport à celle d'une solution de Comprimés de Ranolazine est de 76%. Étant donné que Comprimés de Ranolazine est un substrat de la P-gp, les inhibiteurs de la P-gp peuvent augmenter l'absorption de Comprimés de Ranolazine.
La nourriture (petit-déjeuner riche en matières grasses) n'a pas d'effet important sur la Cmax et l'ASC de Comprimés de Ranolazine. Par conséquent, Comprimés de Ranolazine peut être pris sans égard aux repas. Sur la plage de concentration de 0,25 à 10 µg/ml, Comprimés de Ranolazine est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 62%.

Métabolisme et excrétion

Comprimés de Ranolazine est principalement métabolisé par le CYP3A et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6. Après une dose orale unique de solution de Comprimés de Ranolazine, environ 75% de la dose sont excrétés dans l'urine et 25% dans les selles. Comprimés de Ranolazine est rapidement et largement métabolisé dans le foie et l'intestin ; moins de 5% sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine et les selles. L'activité pharmacologique des métabolites n'a pas été bien caractérisée. Après l'administration jusqu'à l'état d'équilibre de 500 mg à 1500 mg deux fois par jour, les quatre métabolites les plus abondants dans le plasma ont des valeurs d'ASC allant d'environ 5 à 33% de celles de Comprimés de Ranolazine, et présentent des demi-vies apparentes allant de 6 à 22 heures.

Interactions médicamenteuses

<u>EFFETS D'AUTRES MÉDICAMENTS SUR COMPRIMÉS DE RANOLAZINE</u>

Les données *in vitro* indique que Comprimés de Ranolazine est un substrat du CYP3A et, à un moindre degré, du CYP2D6. Comprimés de Ranolazine est également un substrat de la glycoprotéine P.

Inducteurs puissants du CYP3A

Les concentrations plasmatiques de Comprimés de Ranolazine avec Comprimés de Ranolazine à raison 1000 mg deux fois par jour sont augmentées de 220% lorsqu'ils sont co-administrés avec du kétoconazole à raison de 200 mg deux fois par jour.

Inhibiteurs modérés du CYP3A

Les concentrations plasmatiques de Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour sont augmentées de 50 à 130% par le diltiazem à raison de 180 à 360 mg, respectivement. Les concentrations plasmatiques de Comprimés de Ranolazine avec Comprimés de Ranolazine à raison de 750 mg deux fois par jour sont augmentées de 100% par le vérapamil à raison de 120 mg trois fois par jour.

Inhibiteurs faibles du CYP3A

Les inhibiteurs faibles du CYP3A, la simvastatine (20 mg une fois par jour) et la cimétidine (400 mg trois fois par jour), n'augmentent pas l'exposition à Comprimés de Ranolazine chez les volontaires en bonne santé.

Inducteurs du CYP3A

La rifampine, à raison de 600 mg une fois par jour, diminue les concentrations plasmatiques de Comprimés de Ranolazine (1000 mg deux fois par jour) d'environ 95%.

Inhibiteurs du CYP2D6

La paroxétine à raison de 20 mg une fois par jour a augmenté les concentrations de Comprimés de Ranolazine de 20% chez les volontaires en bonne santé recevant Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour. Aucun ajustement de la dose de Comprimés de Ranolazine n'est nécessaire chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP2D6.

Digoxine

Les concentrations plasmatiques de Comprimés de Ranolazine ne sont pas significativement altérées par l'administration concomitante de digoxine à raison de 0,125 mg une fois par jour.

Effet de Comprimés de Ranolazine sur d'autres médicaments

In vitro, Comprimés de Ranolazine et son métabolite O-déméthylé sont des inhibiteurs faibles du CYP3A et des inhibiteurs modérés du CYP2D6 et de la P-gp. *In vitro*, Comprimés de Ranolazine est un inhibiteur du OCT2.

Substrats du CYP3A

Les concentrations plasmatiques de simvastatine, un substrat du CYP3A, et de son métabolite actif sont augmentés de 100% chez les volontaires en bonne santé recevant 80 mg une fois par jour et Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour. L'exposition moyenne à l'atorvastatine (80 mg par jour) est augmentée de 40% après la co-administration de Comprimés de Ranolazine (1000 mg deux fois par jour) à des volontaires en bonne santé. Cependant, chez un sujet, l'exposition à l'atorvastatine et à ses métabolites a augmenté d'environ 400% en présence de Comprimés de Ranolazine.

Diltiazem

La pharmacocinétique du diltiazem n'est pas affectée par Comprimés de Ranolazine chez les volontaires en bonne santé recevant le diltiazem à raison de 60 mg trois fois par jour et Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour.

Substrats de la P-gp

Comprimés de Ranolazine augmente les concentrations de digoxine de 50% chez les volontaires en bonne santé recevant Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour et la digoxine à raison de 0,125 mg une fois par jour.

Substrats du CYP2D6

Comprimés de Ranolazine à raison de 750 mg deux fois par jour augmente les concentrations plasmatiques d'une dose unique de métoprolol à libération immédiate (100 mg), un substrat du CYP2D6, de 80% chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose de métoprolol. Chez les métaboliseurs rapides de dextrométhorphane, un substrat du CYP2D6, Comprimés de Ranolazine inhibe partiellement la formation du principal métabolite du dextrorphane.

Substrats du OCT2

Chez les sujets souffrant de diabète sucré de type 2, l'exposition à la metformine est augmentée de 40% et de 80% après l'administration de Comprimés de Ranolazine à raison de 500 mg deux fois par jour et de 1000 mg deux fois par jour, respectivement. En cas de co-administration avec Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour, ne pas dépasser les doses de metformine de 1700 mg/jour.

Données de sécurité préclinique

Angine chronique stable

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine Tablets In Stable Angina) était une étude menée chez 823 patients souffrant d'une angine chronique, randomisés pour recevoir un traitement de 12 semaines avec Comprimés de Ranolazine à raison de 750 mg ou 1000 mg deux fois par jour ou un placebo, qui continuaient également à prendre des doses quotidiennes d'aténolol à raison de 50 mg, d'amlodipine à raison de 5 mg ou de diltiazem CD à raison de 180 mg. Des nitrates sublinguaux ont été utilisés dans cette étude selon les besoins.
Dans cet essai, des augmentations statistiquement significatives (p <0,05) de la durée de l'exercice modifiée sur tapis roulant de Bruce et du délai avant l'apparition de l'angine ont été observées pour chaque dose de Comprimés de Ranolazine par rapport au placebo, à la fois aux concentrations plasmatiques minimales (12 heures après l'administration) et maximales (4 heures après l'administration), avec des effets minimes sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Les changements par rapport au placebo dans les paramètres d'exercice sont présentés dans le tableau 1. Les résultats de l'exercice sur tapis roulant n'ont montré aucune augmentation de l'effet sur l'exercice à la dose de 1000 mg par rapport à la dose de 750 mg.

Tableau 1 Résultats de l'exercice sur tapis roulant (CARISA)

	Différence moyenne par rapport au placebo (sec)	
Étude	CARISA (N=791)	
Dose biquotidienne de Comprimés de Ranolazine	750 mg	1000 mg
	Durée de l'exercice	
Minimale	24[a]	24[a]
Maximale	34[b]	26[a]
	Délai jusqu' à l apparition de langine	
Minimal	30[a]	26[a]
Maximal	38[b]	38[b]
	Délai jusqu'au segment ST 1 mm	
Dépression	20	21
Minimal maximal	41b	35[b]
	Maximal	
	[a]valeur p=0,005	
	[b]valeur p=0,005	

Tableau 2 Fréquence de l'angine et utilisation de la nitroglycérine (CARISA)

		Placebo	Comprimés de Ranolazine 750 Mg[a]	Comprimés de Ranolazine 1000 Mg[a]
Fréquence de langine (crises / semaine)	N	258	272	261
	Moyenne	3,3	2,5	2,1
	Valeur p contre placebo	-	0,006	< 0,001
Utilisation de nitroglycérine (doses / semaine)	N	252	262	24
	Moyenne	3,1	2,1	1,8
	Valeur p contre placebo	-	0,016	< 0,001

La tolérance à Comprimés de Ranolazine ne s'est pas développée après 12 semaines de traitement. Aucune augmentation des cas d'angine de rebond, mesurée par la durée de l'exercice, n'a été observée après l'arrêt soudain du traitement par Comprimés de Ranolazine.
Comprimés de Ranolazine a été évalué chez des patients souffrant d'une angine chronique et qui étaient resté symptomatiques malgré un traitement avec la dose maximale d'un agent antiangineux. Dans l'essai ERICA (Efficacy of Ranolazine Tablets In Chronic Angina), 565 patients ont été randomisés pour recevoir une dose initiale de Comprimés de Ranolazine à raison de 500 mg deux fois par jour ou un placebo pendant 1 semaine, suivie de 6 semaines de traitement avec Comprimés de Ranolazine à raison de 1000 mg deux fois par jour ou un placebo, en plus d'un traitement concomitant avec de l'amlodipine à raison de 10 mg une fois par jour. De plus, 45% de la population étudiée ont également reçu des nitrates à action prolongée.. Les nitrates sublinguaux étaient utilisés selon les besoins pour traiter les épisodes d'angine. Les résultats sont présentés dans le tableau 3. Des diminutions statistiquement significatives de la fréquence des crises d'angine (p = 0,028) et de l'utilisation de la nitroglycérine (p = 0,014) ont été observées avec Comprimés de Ranolazine par rapport au placebo. Ces effets thérapeutiques semblaient réguliers quel que soit l'âge et l'utilisation des nitrates à action prolongée.

Tableau 3 Fréquence de l'angine et utilisation de la nitroglycérine (ERICA)

		Placebo	Comprimés de Ranolazine[a]
Fréquence de langine (crises /semaine)	N	281	277
	Moyenne	4,3	3,3
	Médian	2,4	2,2
Utilisation de nitroglycérine (doses /semaine)	N	281	277
	Moyenne	3,6	2,7
	Médiane	1,7	1,3
[a]1000 mg deux fois par jour			

Sexe

Les effets sur la fréquence de l'angine et la tolérance à l'exercice étaient considérablement plus faibles chez les femmes que chez les hommes. Dans CARISA, l'amélioration dans le test de tolérance à l'exercice (TTE) chez les femmes était d'environ 33% de celle observée chez les hommes à la dose de 1000 mg deux fois par jour. Dans ERICA, où le critère d'évaluation principal était la fréquence des crises d'angine, la réduction moyenne des crises d'angine hebdomadaires était de 0,3 pour les femmes et de 1,3 pour les hommes.

Race

Le nombre de patients non caucasiens était insuffisant pour permettre d'effectuer des analyses d'efficacité ou de sécurité par sous-groupe racial.

Manque de bienfait dans le syndrome coronarien aigu

Dans un grand essai (n = 6560) contrôlé par placebo (MERLIN-TIMI 36) mené chez des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu, aucun bienfait n'a été démontré sur les mesures des résultats. Cependant, l'étude est quelque peu rassurante en ce qui concerne les risques proarythmiques, car les arythmies ventriculaires étaient moins fréquentes avec Comprimés de Ranolazine, et il n'y avait aucune différence entre Comprimés de Ranolazine et le placebo en ce qui concerne le risque de mortalité de toutes causes (risque relatif Comprimés de Ranolazine : placebo 0,99 avec une limite supérieure de confiance à 95% de 1,22).

Données pharmaceutiques

Liste des excipients

NIZACARD (Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 500 mg et 1000 mg) :
Copolymère d'acide méthacrylique USP/NF (Eudragit L10055), Cellulose microcristalline USP/NF (Avicel PH 200), Hypromellose USP 2910 5CPS, (Méthocel E5LV Premium), Chlorhydrate de sodium, USP/NF, Eau purifiée, HIS/USP/Ph.Eur®, Stéarate de magnésium, USP/NF (Ligamed MF-2-V- VEG), Opadry II Bleu 85F505115, Interne.

<u>PRÉSENTATION</u>

Formes posologiques et concentrations

Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 500 mg :

- Comprimés pelliculés de couleur bleue, de forme oblongue, portant l'inscription 'R18' d'un côté et 'H' de l'autre.

Comprimés de Ranolazine à Libération Prolongée 1000 mg :

- Comprimés pelliculés de couleur bleue, de forme oblongue, portant l'inscription 'R19' d'un côté et 'H' de l'autre

<u>Nature de l'emballage</u>

Blister : Blister transparent PVC / PVdC de 3 x 10 comprimés

<u>Précautions particulières de conservation :</u>

Conserver à une température inférieure à 30°C.

Date de publication : 07/2021

RÉFÉRENCE :

Référence générale :

1.Résumé des Caractéristiques du Produit de Ranexa® (Ranolazine) Comprimés à Libération Prolongée 500 mg et 1000 mg.

Fabriqué par :
HETERO LABS LIMITED,
Unit III, 22-110, IDA, Jeedimetla, Hyderabad
Telangana, INDE.