

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ranolazin Accord 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg ranolazina.

Pomoćne tvari: Jedna tableta sadrži 9,8 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Svijetlonarančasta, ovalna, filmom obložena tableta dimenzija od približno 16,5 × 8,1 mm s utisnutom oznakom „H11“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ranolazin Accord je indiciran kod odraslih kao dodatna terapija za simptomatsko liječenje bolesnika sa stabilnom anginom pektoris čija bolest nije odgovarajuće kontrolirana ili koji imaju nepodnošljivost na lijekove prve linije terapije angine (kao što su beta-blokatori i/ili kalcijevi antagonisti).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ranolazin Accord je dostupan u obliku tableta s produljenim oslobađanjem od 375 mg, 500 mg i 750 mg.

Odrasli: Preporučena početna doza lijeka Ranolazin Accord je 375 mg dva puta dnevno. Nakon 2–4 tjedna, dozu treba postupno povećavati na 500 mg dvaput dnevno i, ovisno o bolesnikovom odgovoru, postupno ju dalje povećavati do maksimalne doze od 750 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnik osjeti nuspojave vezane uz lijek (npr. omaglicu, mučninu ili povraćanje), može biti potrebno postupno smanjenje doze lijeka Ranolazin Accord na 500 mg ili 375 mg dvaput dnevno. Ako simptomi ne nestanu nakon smanjenja doze, liječenje treba prekinuti.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp): Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika liječenih umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. diltiazemom, flukonazolom, eritromicinom) ili inhibitorima P-gp (npr. verapamilom, ciklosporinom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega: Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8,

H A L M E D
17 - 05 - 2024
ODOBRENO

i 5.2). Ranolazin Accord je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre: Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ranolazin Accord je kontraindiciran kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Starije osobe: Prilagođavanje doze kod starijih bolesnika treba provoditi pažljivo (vidjeti dio 4.4). Ekspozicija starijih osoba ranolazinu može biti povećana zbog smanjene funkcije bubrega uzrokovane životnom dobi (vidjeti dio 5.2). Kod starijih osoba je zabilježena povećana incidencija nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Niska tjelesna težina: Incidencija nuspojava bila je veća kod bolesnika niske tjelesne težine (≤ 60 kg). Prilagođavanje doze kod bolesnika niske tjelesne težine treba provoditi pažljivo (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 5.2).

Kongestivno zatajenje srca: Kod bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III-IV) treba pažljivo prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ranolazin Accord kod djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ranolazin Accord tablete treba progutati cijele i ne smiju se drobiti, lomiti niti žvakati. Mogu se uzeti uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Umjerenom ili teško oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istovremena primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, inhibitora HIV proteaze, klaritromicina, telitromicina, nefazodona) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Istovremena primjena antiaritmika skupine Ia (npr. kinidina) ili skupine III (npr. dofetilida, sotalola), osim amiodarona.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez kod propisivanja ili povećavanja doze ranolazina bolesnicima kod kojih se očekuje povećana ekspozicija:

- Kod istovremene primjene umjerenih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod istovremene primjene inhibitora P-gp (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod blagog oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod starijih osoba (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod osoba niske tjelesne težine (≤ 60 kg) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III–IV) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Kod bolesnika s kombinacijom ovih faktora može se očekivati dodatno povećana ekspozicija.

Vjerojatna je pojava nuspojava ovisnih o dozi. Ako se ranolazin koristi kod bolesnika s nekoliko od ovih faktora rizika, treba često provoditi praćenje nuspojava, smanjiti dozu ili, ako je potrebno, prekinuti liječenje.

Rizik povećane ekspozicije koja bi mogla dovesti do nuspojava kod ovih podskupina bolesnika veći je kod bolesnika kod kojih ne postoji aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) nego kod osoba sa sposobnošću metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori) (vidjeti dio 5.2). Navedene mjere opreza temelje se na riziku kod bolesnika bez aktivnosti CYP2D6, i potrebne su kad je CYP2D6 status nepoznat. Potreba za mjerama opreza manja je kod bolesnika koji su jaki metabolizatori CYP2D6.

Ako je CYP2D6 status bolesnika bio određen (npr. genotipiziranjem) ili je od prije poznato da je bolesnik jaki metabolizator, ranolazin se kod tih bolesnika može koristiti uz oprez ako imaju kombinaciju nekoliko prethodno navedenih faktora rizika.

Produljeni QT interval: Ranolazin blokira I_{Kr} i produljuje QTc interval, ovisno o dozi. Analiza temeljena na kombiniranim podacima dobivenim iz populacije bolesnika i zdravih dobrovoljaca pokazala je da je krivulja odnosa koncentracije u plazmi i QTc-a procijenjena na 2,4 msec na 1000 ng/ml, što je otprilike jednako povećanju od 2 do 7 msec iznad raspona koncentracije ranolazina u plazmi kod doze 500 do 1000 mg dvaput dnevno. Zbog toga treba postupati uz oprez kod bolesnika s urođenim ili obiteljski prisutnim sindromom dugog QT intervala u povijesti bolesti, kod bolesnika s poznatim stečenim produljenjem QT intervala i kod bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval (vidjeti također dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima: Očekuje se da će istovremena primjena induktora CYP3A4 umanjiti djelotvornost. Ranolazin se ne smije koristiti kod bolesnika liječenih induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, gospinom travom) (vidjeti dio 4.5).

Oštećena funkcija bubrega: Funkcija bubrega smanjuje se sa životnom dobi i zato je važno tijekom liječenja ranolazinom provjeravati funkciju bubrega u redovnim intervalima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.8, i 5.2).

Natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

Laktoza: Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na ranolazin

Inhibitori CYP3A4 ili P-gp: Ranolazin je supstrat citokroma CYP3A4. Inhibitori CYP3A4 povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Potencijal pojave nuspojava povezanih s dozom (npr. mučnine, omaglice) može se također povećati kod povećanih koncentracija u plazmi. Istovremeno liječenje ketokonazolom 200 mg dvaput dnevno povećalo je površinu ispod krivulje (AUC) ranolazina 3,0 do 3,9 puta tijekom liječenja ranolazinom. Kombinacija ranolazina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, posakonazolom, inhibitorima HIV proteaze, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Sok od grejpa je također snažan inhibitor CYP3A4.

Diltiazem (180 do 360 mg jednom dnevno), umjereno snažan inhibitor CYP3A4, dovodi do povećanja prosječnih koncentracija ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže od 1,5 to 2,4 puta,

ovisno o dozi diltiazema. Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze ranolazina kod bolesnika liječenih diltiazemom i drugim umjereno snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. eritromicinom, flukonazolom). Može biti potrebno postupno smanjenje doze ranolazina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ranolazin je supstrat za P-gp. Inhibitori P-gp-a (npr. ciklosporin, verapamil) povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Verapamil (120 mg tri puta dnevno) povećava koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže 2,2 puta. Pažljivo prilagođavanje doze ranolazina preporučuje se kod bolesnika liječenih inhibitorima P-gp-a. Može biti potrebno postupno smanjenje doze ranolazina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Induktori CYP3A4: Rifampicin (600 mg jednom dnevno) smanjuje koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže za otprilike 95%. Treba izbjegavati početak liječenja ranolazinom tijekom primjene induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, fenobarbitala, karbamazepina, gospine trave) (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP2D6: CYP2D6 djelomično metabolizira ranolazin; stoga inhibitori ovog enzima mogu povećati koncentracije ranolazina u plazmi. Paroksetin, snažni inhibitor CYP2D6, u dozi od 20 mg jednom dnevno, povećao je koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže, primijenjenog dvaput dnevno u dozi od 1000 mg, prosječno 1,2 puta. Usprkos tome, prilagođavanje doze nije potrebno. Kod doze ranolazina od 500 mg dva puta dnevno, istovremena primjena snažnog inhibitora CYP2D6 može dovesti do povećanja površine ispod krivulje (PIK) ranolazina za oko 62%.

Utjecaj ranolazina na druge lijekove

Ranolazin je umjeren do snažan inhibitor P-gp-a i blag inhibitor CYP3A4 pa može povećati koncentracije P-gp-a ili CYP3A4 supstrata u plazmi. Distribucija u tkivima lijekova koji se prenose P-gp-om može biti povećana.

Može biti potrebna prilagodba doze osjetljivih CYP3A4 supstrata (npr. simvastatina, lovastatina) i CYP3A4 supstrata s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa, everolimusa) jer ranolazin može povisiti koncentraciju tih lijekova u plazmi.

Raspoloživi podaci upućuju na to da je ranolazin blag inhibitor CYP2D6. Uzimanje ranolazina od 750 mg dvaput dnevno povećava koncentraciju metoprolola u plazmi 1,8 puta. Stoga ekspozicija metoprololu ili drugim supstratima CYP2D6 (npr. propafenonu i flekainidu ili, u manjoj mjeri, tricikličkim antidepressivima i antipsihoticima) može biti povećana kod istovremene primjene ranolazina pa mogu biti potrebne manje doze tih lijekova.

Moguća inhibicija CYP2B6 nije procjenjivana. Preporučuje se oprez tijekom istovremene primjene sa supstratima CYP2B6 (npr. bupropionom, efavirenzom, ciklofosfamidom).

Digoksin: kod istovremene primjene ranolazina i digoksina zabilježeno je povećanje koncentracija digoksina u plazmi prosječno 1,5 puta. Zbog toga treba pratiti razine digoksina nakon započinjanja i završetka liječenja ranolazinom.

Simvastatin: Metabolizam i klirens simvastatina izrazito su ovisni o CYP3A4. Ranolazin primijenjen u dozi od 1000 mg dvaput dnevno povisio je koncentracije simvastatin laktona u plazmi, simvastatinske kiseline oko 2 puta. S visokim dozama simvastatina povezana je rabdmioliza. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi rabdmiolize kod bolesnika koji dobivaju ranolazin i simvastatin. Kod bolesnika koji uzimaju bilo koju dozu ranolazina treba ograničiti dozu simvastatina na 20 mg jednom dnevno.

Atorvastatin: Ranolazin primijenjen u dozi od 1000 mg dvaput dnevno povećao je C_{max} i AUC atorvastatina primijenjenog u dozi od 80 mg jednom dnevno 1,4 odnosno 1,3 puta i promijenio je C_{max} i AUC metabolita atorvastatina manje od 35%. Kod bolesnika koji uzimaju ranolazin treba razmotriti ograničenje doze atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.

Kod bolesnika koji uzimaju ranolazin treba razmotriti ograničenje doza drugih statina koji se metaboliziraju CYP3A4 enzimima (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: nakon primjene ranolazina u plazmi bolesnika primijećene su povišene koncentracije takrolimusa, CYP3A4 supstrata. Kada se istodobno daju ranolazin i takrolimus, preporučuje se praćenje razina takrolimusa u krvi i u skladu s tim, prilagodba doze takrolimusa. Isto se preporučuje i za druge CYP3A4 supstrate s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Lijekovi koji se prenose pomoću organskog kationskog prijenosnika-2 (engl. *Organic Cation Transporter-2, OCT2*): Kod bolesnika s diabetesom mellitusom tipa 2 se izloženost metforminu u plazmi (u dozi od 1000 mg, dvaput dnevno) povećala 1,4 odnosno 1,8 puta kada su istodobno uzimali ranolazin od 500 mg odnosno 1000 mg dvaput dnevno. Izloženost drugim OCT2 supstratima, uključujući pindolol i vareniklin, može biti promijenjena na sličan način.

Postoji teoretski rizik da bi istovremeno liječenje s ranolazinom i drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval moglo dovesti do farmakodinamičke interakcije i povećati mogući rizik od ventrikularnih aritmija. Primjeri takvih lijekova uključuju određene antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), određene antiaritmike (npr. kinidin, disopiramid, prokainamid), eritromicin i triciklične antidepressive (npr. imipramin, doksepin, amitriptilin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Podaci o primjeni ranolazina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ranolazin se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije neophodno.

Dojenje: Nije poznato izlučuje li se ranolazin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u štakora pokazali su da se ranolazin izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenčce. Ranolazin se ne bi smio primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost: Reproaktivna ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3). Učinak ranolazina na plodnost čovjeka nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ranolazina na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ranolazin može uzrokovati omaglicu, zamagljen vid, diplopiju, konfuzno stanje, poremećenu koordinaciju pokreta i halucinacije (vidjeti dio 4.8), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave kod bolesnika koji primaju ranolazin općenito su blage do umjerene i često se razvijaju tijekom prva 2 tjedna liječenja. Zabilježene su tijekom faze III kliničkog ispitivanja, koja je uključivala ukupno 1030 bolesnika s kroničnom anginom pektoris liječenih ranolazinom.

Nuspojave, za koje se smatra da je moguća povezanost s liječenjem, navedene su prema

klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: anoreksija, smanjen apetit, dehidracija.

Rijetko: hiponatremija.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost, nesanicu, konfuzno stanje, halucinacije.

Rijetko: dezorijentiranost.

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja.

Manje često: letargija, sinkopa, hipoestezija, pospanost, tremor, posturalna vrtoglavica, parestezija.

Rijetko: amnezija, smanjena razina svijesti, nesvjestica, poremećena koordinacija pokreta, poremećeno hodanje, parosmija.

Nepoznato: mioklonus.

Poremećaji oka

Manje često: zamagljen vid, poremećaji vida, diplopija.

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica, tinitus.

Rijetko: slabiji sluh.

Krvožilni poremećaji

Manje često: navale vrućine, hipotenzija.

Rijetko: periferna hladnoća, ortostatska hipotenzija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: dispneja, kašalj, epistaksa.

Rijetko: stezanje u grlu.

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, povraćanje, mučnina.

Manje često: bolovi u abdomenu, suhoća usta, dispepsija, flatulencija, želučane smetnje.

Rijetko: pankreatitis, erozivni duodenitis, oralna hipoestezija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: pruritus, hiperhidroza.

Rijetko: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, hladni znoj, osip.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: bolovi u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, mišićna slabost.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: dizurija, hematurija, kromaturija.

Rijetko: akutno bubrežno zatajenje, retencija urina.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija.

Manje često: umor, periferni edemi.

Pretrage

Manje često: povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, produljen korigirani QT interval, povišen broj trombocita ili leukocita, smanjenje tjelesne težine.

Rijetko: povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Profil nuspojava općenito je bio sličan u ispitivanju MERLIN-TIMI 36. U ovom dugoročnom ispitivanju također je zabilježeno akutno zatajenje bubrega s učestalošću manjom od 1% kod bolesnika koji su primali placebo i ranolazin. Procjene kod bolesnika za koje se može smatrati da imaju veći rizik od nuspojava tijekom liječenja drugim lijekovima protiv angine pektoris, npr. kod bolesnika s dijabetesom, zatajenjem srca NYHA klase I i II ili opstruktivnom bolesti dišnih putova, potvrdile su da ta stanja nisu bila povezana s klinički značajnim povećanjem incidencije nuspojava.

Uočena je povećana incidencija štetnih događaja kod bolesnika liječenih ranolazinom u ispitivanju RIVER-PCI (vidjeti dio 5.1), u kojem je bolesnicima s nepotpunom revaskularizacijom nakon PCI-a dan ranolazin do 1000 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom oko 70 tjedana. U ovom je ispitivanju bila veća stopa prijavljivanja kongestivnog srčanog zatajenja u skupini na ranolazinu (2,2% u odnosu na 1,0% na placebo). Tranzitorna ishemička ataka se također pojavila češće kod bolesnika liječenih ranolazinom od 1000 mg dvaput dnevno u usporedbi s placebo (1,0% u odnosu na 0,2%); međutim, incidencija moždanog udara bila je slična u obje skupine (ranolazin 1,7% u odnosu na placebo 1,5%).

Stariji bolesnici, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i bolesnici niske tjelesne težine:

Općenito su se nuspojave pojavljivale češće kod starijih bolesnika i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega; međutim, vrste nuspojava kod ovih podskupina bile su slične uočenima u općoj populaciji. Među najčešće zabilježenim nuspojavama, slijedeće su se nuspojave pojavljivale češće kod primjene ranolazina (učestalosti su korigirane u odnosu na placebo) kod starijih (≥ 75 godina života) nego kod mlađih bolesnika (< 75 godina života): konstipacija (8% u odnosu na 5%), mučnina (6% u odnosu na 3%), hipotenzija (5% u odnosu na 1%), i povraćanje (4% u odnosu na 1%).

Kod bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 –80 ml/min) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), najčešće zabilježene nuspojave i njihove učestalosti korigirane u odnosu na placebo uključivale su: konstipaciju (8% u odnosu na 4%), omaglicu (7% u odnosu na 5%) i mučninu (4% u odnosu na 2%).

Općenito, vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih kod bolesnika s niskom tjelesnom težinom (≤ 60 kg) bile su slične kao kod bolesnika veće tjelesne težine (> 60 kg); međutim, učestalosti korigirane u odnosu na placebo sljedećih čestih nuspojava bile su veće kod bolesnika niske tjelesne težine nego kod bolesnika veće tjelesne težine: mučnina (14% u odnosu na 2%), povraćanje (6% u odnosu na 1%) i hipotenzija (4% u odnosu na 2%).

Laboratorijski nalazi: Mala, reverzibilna povišenja razine kreatinina u serumu koja nisu klinički značajna uočena su kod zdravih ispitanika i bolesnika liječenih ranolazinom. S tim nalazima nije bila povezana bubrežna toksičnost. Ispitivanje bubrežne funkcije kod zdravih dobrovoljaca pokazalo je smanjenje klirensa kreatinina bez promjene brzine glomerularne filtracije što je konzistentno s inhibicijom izlučivanja kreatinina preko bubrežnih tubula.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U istraživanju podnošljivosti visokih peroralno primijenjenih doza kod bolesnika od angine pektoris, incidencija omaglice, mučnine i povraćanja povećavala se ovisno o dozi. U intravenskom ispitivanju predoziranja kod zdravih dobrovoljaca, pored tih nuspojava uočena je diplopija, letargija i sinkopa. U slučaju predoziranja bolesnika treba pažljivo pratiti i liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

Oko 62% ranolazina se veže na proteine plazme i zbog toga potpun klirens hemodijalizom nije vjerojatan.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su namjerna predoziranja samo s ranolazinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima, sa smrtnim ishodom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na srce, ATK oznaka: C01EB18

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja ranolazina uvelike je nepoznat. Ranolazin može imati određene antianginalne učinke inhibicijom kasne natrijske struje u srčanim stanicama. To smanjuje intracelularno nakupljanje natrija i posljedično smanjuje nakupljanje intracelularnog kalcija. Smatra se da ranolazin, djelujući na smanjenje kasne natrijske struje, smanjuje ove unutarstanične ionske neravnoteže za vrijeme ishemije. Očekuje se da ovo smanjenje nakupljanja unutarstaničnog kalcija poboljšava relaksaciju miokarda i time smanjuje dijastolički tonus lijeve klijetke. Klinički dokaz inhibicije kasnog protoka natrija pomoću ranolazina nalazi se u značajnom skraćanju QTc intervala i poboljšanju dijastoličke relaksacije u otvorenoj studiji na 5 bolesnika sa sindromom dugog QT (LQT3 sa SCN5A ΔKPQ mutacijom gena).

Ovi učinci ne ovise o promjenama brzine srčanih otkucaja, krvnog tlaka ili vazodilataciji.

Farmakodinamički učinci

Hemodinamički učinci: Minimalno smanjenje srednjeg broja srčanih otkucaja (< 2 otkucaja u minuti) i srednjeg sistoličkog krvnog tlaka (< 3 mm Hg) uočeno je u kontroliranim istraživanjima kod bolesnika liječenih samo ranolazinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv angine pektoris.

Djelovanje na elektrokardiogram: Kod bolesnika liječenih ranolazinom uočeno je produljenje QTc intervala, ovisno o dozi i koncentraciji u plazmi (oko 6 msec kod doze od 1000 mg dvaput dnevno), smanjenje amplitude T vala i, u nekim slučajevima, šiljastih T valova. Smatra se da je djelovanje ranolazina na površinski elektrokardiogram posljedica inhibicije brzo-ispravljajućeg protoka kalija, koji produljuje akcijski potencijal ventrikula i inhibicije kasnog protoka natrija, koji skraćuje akcijski potencijal ventrikula. Analiza kombiniranih podataka na populaciji od 1308 bolesnika i zdravih dobrovoljaca pokazala je srednje produljenje QTc za 2,4 msec od početnih vrijednosti kod

koncentracije ranolazina u plazmi od 1000 ng/ml. Ova je vrijednost konzistentna s podacima iz pivotalnih kliničkih istraživanja, kod kojih su srednje promjene od početnih vrijednosti u QTcF (korekcija prema Fridericiji) nakon doza od 500 i 750 mg dvaput dnevno bile 1,9, odnosno 4,9 msec. Promjene su bile veće kod bolesnika s klinički značajnom oštećenom jetrenom funkcijom.

U velikom istraživanju ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 bolesnika s nestabilnom anginom ili akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI), nije bilo razlike između ranolazina i placeba u pogledu mortaliteta svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), nagle srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) niti učestalosti simptomatski dokumentiranih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%).

Tijekom 7-dnevnog praćenja Holterom 3162 bolesnika liječenih ranolazinom u istraživanju MERLIN-TIMI 36 nisu uočeni proaritmijski učinci. Postojala je značajno manja incidencija aritmija kod bolesnika liječenih ranolazinom (80%) u odnosu na placebo (87%), uključujući ventrikularnu tahikardiju ≥ 8 otkucaja (5% u odnosu na 8%).

Klinička djelotvornost i sigurnost: Klinička ispitivanja su pokazala djelotvornost i sigurnost ranolazina u liječenju bolesnika s kroničnom anginom pektoris, bilo kao jedinog lijeka ili kad je korist od drugih lijekova protiv angine pektoris bila manja od optimalne.

U pivotalnom istraživanju, CARISA, ranolazin je bio dodatni lijek, uz atenolol 50 mg jednom dnevno, amlodipin 5 mg jednom dnevno i diltiazem 180 mg jednom dnevno. Osamsto dvadeset tri bolesnika (od toga 23% žena) nasumce je odabrano da 12 tjedana primaju ranolazin od 750 mg dvaput dnevno, 1000 mg dvaput dnevno ili placebo. Ranolazin je kao dodatni lijek u obje doze pokazao veću djelotvornost od placeba u produljenju vremena opterećenja nakon 12 tjedana. Međutim, između dvije doze ranolazina nije bilo razlike u trajanju opterećenja (24 sekunde u odnosu na placebo; $p \leq 0,03$).

U usporedbi s placebom ranolazin je doveo do značajnog tjednog smanjenja broja napadaja angine pektoris i korištenja nitroglicerina kratkog djelovanja. Tijekom liječenja se nije razvila tolerancija na ranolazin, a nakon naglog prekida terapije nije došlo do povećane učestalosti napadaja angine pektoris. Produljenje trajanja opterećenja kod žena iznosilo je oko 33% produljenja kod muškaraca pri dozi od 1000 mg dvaput dnevno. Međutim, i kod žena i kod muškaraca došlo je do sličnog smanjenja učestalosti napadaja angine pektoris i korištenja nitroglicerina. Uzimajući u obzir nuspojave ovisne o dozi i sličnu djelotvornost doza od 750 i 1000 mg dvaput dnevno, preporučuje se maksimalna doza od 750 mg dvaput dnevno.

U drugom istraživanju, ERICA, ranolazin je bio dodatni lijek, uz amlodipin 10 mg jednom dnevno (maksimalna doza propisana uputom). Petsto šezdeset pet bolesnika nasumce je odabrano da primaju početnu dozu ranolazina od 500 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom 1 tjedna, nakon čega je slijedilo 6 tjedana liječenja s 1000 mg dvaput dnevno ili placebom, uz istovremeno liječenje s 10 mg amlodipina jednom dnevno. Pored toga, 45% ispitanika također je primalo nitrata dugog djelovanja. U usporedbi s placebom ranolazin je doveo do značajnog tjednog smanjenja broja napadaja angine pektoris ($p = 0,028$) i korištenja nitroglicerina kratkog djelovanja ($p = 0,014$). Prosječni broj napadaja angine pektoris i broj korištenih tableta nitroglicerina smanjio se za oko jedan tjedno.

U glavnom istraživanju provedenom radi određivanja doze, MARISA, ranolazin je korišten kao monoterapija. Stotinu devedeset i jedan bolesnik odabran je da prima nasumce ranolazin od 500 mg dvaput dnevno, 1000 mg dvaput dnevno, 1500 mg dvaput dnevno ili placebo, tijekom 1 tjedna, u križno dizajniranom ispitivanju. Ranolazin je bio značajno superioran placebu u produljenju vremena opterećenja, vremena do nastanka angine te vremena do spuštanja ST spojnice za 1 mm u svim ispitivanim dozama uz uočen odnos doza-odgovor. Produljenje trajanja opterećenja bilo je

statistički značajno u usporedbi s placeboom kod sve tri doze ranolazina, od 24 sekunde kod doze od 500 mg dvaput dnevno do 46 sekundi kod doze od 1500 mg dvaput dnevno, pokazujući odnos doza-odgovor. U ovom istraživanju trajanje opterećenja bilo je najdulje kod skupine koja je primala 1500 mg; međutim, postojalo je neproporcionalno povećanje učestalosti nuspojava, tako da korištenje doze od 1500 mg nije dalje ispitivano.

U velikom istraživanju ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 bolesnika s nestabilnom anginom ili akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) nije bilo razlike u riziku od smrtnosti od svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), nagle srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) niti učestalosti simptomatskih dokumentiranih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%) između ranolazina i placeba kad su bili korišteni kao dodatna terapija uz standardnu (uključujući beta-blokatore, blokatore kalcijevih kanala, nitrate, antitrombocitne lijekove, hipolipemike i ACE inhibitore). Oko polovice bolesnika u istraživanju MERLIN-TIMI 36 imalo je anginu pektoris u anamnezi. Rezultati istraživanja pokazali su da je trajanje opterećenja bilo 31 sekundu dulje kod bolesnika koji su primali ranolazin u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p = 0,002$). Seattle Angina upitnik pokazao je značajan učinak na nekoliko razina, uključujući učestalost pojave angine pektoris ($p < 0,001$) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo.

U kontrolirana klinička istraživanja bio je uključen mali broj bolesnika koji nisu bijele rase pa se zbog toga ne mogu izvoditi zaključci u pogledu učinka i sigurnosti lijeka kod drugih rasa.

U fazi 3, dvostruko slijepog, placeboom kontroliranog, događajima uvjetovanog ispitivanja (RIVER-PCI) na 2604 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina, s anamnezom kronične angine i nepotpune revaskularizacije nakon perkutane koronarne intervencije (PCI), bolesnicima je postupno povećavana doza do 1000 mg dvaput dnevno (neodobreno doziranje u važećem SmPC-u). Nije došlo do značajnih razlika u mjeri kompozitnog primarnog ishoda (vrijeme do prvog pojavljivanja revaskularizacije potaknute ishemijom ili hospitalizacije potaknute ishemijom bez revaskularizacije) u skupini na ranolazinu (26,2%) u odnosu na skupinu na placebo (28,3%), omjer hazarda 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. Rizik od smrti bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti ili velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) te hospitalizacije zbog srčanog zatajenja bio je sličan u ispitivanim skupinama u ukupnoj populaciji; međutim, MACE je češće prijavljen kod bolesnika u dobi ≥ 75 godina liječenih ranolazinom u odnosu na placebo (17,0% u odnosu na 11,3%); dodatno, brojčano se povećala smrtnost od bilo kojeg uzroka kod bolesnika u dobi ≥ 75 godina (9,2% u odnosu na 5,1%), $p=0,074$.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene ranolazina, vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) uobičajeno se bilježe nakon 2 i 6 sati. Stanje dinamičke ravnoteže općenito se postiže unutar 3 dana od primjene doze dvaput dnevno.

Apsorpcija: Srednja apsolutna bioraspoloživost ranolazina nakon peroralne primjene tableta ranolazina s brzim otpuštanjem iznosila je 35–50%, uz veliku individualnu varijabilnost. Ekspozicija ranolazinu povećava se više nego proporcionalno dozi. S povećanjem doze od 500 mg na 1000 mg dvaput dnevno, došlo je do povećanja AUC u stanju dinamičke ravnoteže od 2,5 do 3 puta. U farmakokinetičkom istraživanju na zdravim dobrovoljcima, C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bila je u prosjeku oko 1770 (SD 1040) ng/ml, dok je AUC_{0-12} u stanju dinamičke ravnoteže bio u prosjeku 13700 (SD 8290) ng x h/ml nakon doze od 500 mg dvaput dnevno. Hrana ne utječe na brzinu i opsežnost apsorpcije ranolazina.

Distribucija: Oko 62% ranolazina veže se na proteine plazme, prvenstveno na alfa-1 kiseli glikoprotein i slabo na albumin. Srednji volumen raspodjele (V_{ss}) u stanju dinamičke ravnoteže je

oko 180 l.

Eliminacija: Ranolazin se prvenstveno eliminira metaboliziranjem. Manje od 5% doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu i stolici. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 500 mg [¹⁴C]-ranolazina kod zdravih ispitanika, 73% radioaktivnosti pronađeno je u urinu, a 25% u stolici.

Klirens ranolazina ovisan je o dozi i smanjuje se kod povećanja doze. Poluvrijeme eliminacije je oko 2–3 sata nakon intravenske primjene. Završno poluvrijeme eliminacije u stanju dinamičke ravnoteže nakon oralne primjene ranolazina je oko 7 sati zbog ograničenja eliminacije brzinom apsorpcije.

Biotransformacija: Ranolazin je podložan brzom i opsežnom metaboliziranju. Kod zdravih mladih odraslih osoba, na ranolazin otpada 13% radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne oralne doze od 500 mg [¹⁴C]-ranolazina. Velik broj metabolita identificiran je u humanoj plazmi (47 metabolita), urinu (> 100 metabolita) i stolici (25 metabolita). Identificirano je četrnaest primarnih putova od kojih su najznačajniji O-demetilacija i N-dealkilacija. *In vitro* istraživanja uz korištenje humanih jetrenih mikrosoma upućuju na to da se ranolazin metabolizira prvenstveno putem CYP3A4, ali i putem CYP2D6. Kod doze od 500 mg dvaput dnevno, osobe kod kojih nije prisutna aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) imale su 62% viši AUC od osoba s kapacitetom metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori). Kod doze od 1000 mg dvaput dnevno ta je razlika bila 25%.

Posebne populacije

Utjecaj različitih faktora na farmakokinetiku ranolazina ocijenjen je u procjeni populacijske farmakokinetike na 928 bolesnika s anginom pectoris i zdravih ispitanika.

Utjecaj spola: Spol nije imao klinički relevantan utjecaj na farmakokinetičke parametre.

Stariji bolesnici: Sama životna dob nije imala klinički relevantan učinak na farmakokinetičke parametre. Međutim, kod starijih osoba može postojati povećana ekspozicija ranolazinu zbog smanjenja bubrežne funkcije povezanog sa životnom dobi.

Tjelesna težina: U usporedbi s ispitanicima s tjelesnom težinom od 70 kg, procjenjuje se da je ekspozicija oko 1,4 puta veća kod ispitanika s tjelesnom težinom od 40 kg.

Kongestivno srčano zatajenje: Procjenjuje se da bolesnici s kongestivnim srčanim zatajenjem NYHA klase III i IV imaju oko 1,3 puta veće koncentracije u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega: U istraživanju u kojem je procjenjivan utjecaj funkcije bubrega na farmakokinetiku ranolazina, AUC ranolazina bio je u prosjeku 1,7 do 2 puta veći kod ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Postojala je velika varijabilnost među pojedincima u pogledu AUC-a kod ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega. AUC metabolita povećavao se sa smanjenjem funkcije bubrega. AUC jednog farmakološki aktivnog metabolita ranolazina bio je povećan 5 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U analizi populacijske farmakokinetike procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,2 puta kod ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 40 ml/min). Kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10–30 ml/min), procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,3 do 1,8 puta.

Utjecaj dijalize na farmakokinetiku ranolazina nije procjenjivan.

Oštećenje jetrene funkcije: Procjenjivana je farmakokinetika ranolazina kod bolesnika s blagim ili

umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ne postoje podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije. AUC ranolazina bio je nepromijenjen kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije, međutim bio je 1,8 puta povećan kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Kod tih je bolesnika bilo izraženije produljenje QT intervala.

Pedijatrijska populacija: Parametri farmakokinetike ranolazina nisu istraživani u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu uočene u kliničkim istraživanjima, ali su uočene na životinjama kod koncentracija sličnih kliničkoj ekspoziciji bile su sljedeće: ranolazin je povezan s konvulzijama i povećanom smrtnosti kod štakora i pasa kod koncentracija u plazmi oko 3 puta većih od predložene maksimalne kliničke doze.

Ispitivanja kronične toksičnosti kod štakora upućivala su na to da je liječenje povezano s promjenama na nadbubrežnoj žlijezdi kod ekspozicije neznatno višoj od one koja postoji kod kliničkih bolesnika. Ovaj učinak povezan je s povećanim koncentracijama kolesterola u plazmi. Slične promjene nisu uočene kod ljudi. Nije primijećen učinak na adreno-kortikalnu os kod ljudi.

U dugotrajnim ispitivanjima karcinogenosti kod doza ranolazina do 50 mg/kg/dnevno (150 mg/m²/dnevno) kod miševa i 150 mg/kg/dnevno (900 mg/m²/dnevno) kod štakora nije uočeno značajno povećanje incidencije bilo koje vrste tumora. Te su doze ekvivalentne 0,1 odnosno 0,8 puta maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi od 2 grama na mg/m² i predstavljaju maksimalnu toleriranu dozu kod tih vrsta.

Kod mužjaka i ženki štakora, peroralna primjena ranolazina koja je dovela do izloženosti (AUC) 3,6 odnosno 6,6 puta veće od očekivane u ljudi, nije imala učinak na plodnost.

Provedena su embriofetalna ispitivanja toksičnosti na štakorima i kunićima: nisu primijećeni učinci u fetusa kunića kada su majke bile izložene razini (AUC) ranolazina u plazmi sličnoj očekivanoj izloženosti u ljudi.

U štakora, nisu primijećeni učinci na fetuse kada su majke bile izložene 2 puta većoj razini (AUC) od očekivane izloženosti u ljudi, ali su primijećeni smanjena težina fetusa i smanjena osifikacija kada je izloženost majki bila 7,5 puta veća od izloženosti u ljudi. Postnatalni mortalitet okota nije zabilježen kada je izloženost majki koje doje bila 1,3 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi, dok je pri izloženosti koja je bila 3 puta veća zabilježen postnatalni mortalitet okota, istodobno s dokazom izlučivanja ranolazina u mlijeko štakora. Nisu primijećeni štetni učinci na novorođene štakore pri razini izloženosti sličnoj kao kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari:

celuloza, mikrokristalična
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1)
hipromeloza E5
natrijev hidroksid
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza 2910 (E464)

laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
triacetin
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminijski blisteri koji sadrže 30, 60 ili 100 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Taśmowa 7
Varšava
Mazowieckie
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-721678967

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. svibnja 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

H A L M E D
17 - 05 - 2024
O D O B R E N O