

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Tezulix 375 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Tezulix 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Tezulix 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Tezulix 375 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 375 mg ranolazina.

#### Tezulix 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 500 mg ranolazina.

#### Tezulix 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 750 mg ranolazina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

#### Tezulix 375 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom 375 na jednoj strani tablete.  
Dimenzije tablete: približno 15 × 7 mm.

#### Tezulix 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Blijedo smeđežute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom 500 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: približno 17 × 8 mm.

#### Tezulix 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Ružičaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom 750 na jednoj strani tablete.  
Dimenzije tablete: približno 19 × 9 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Tezulix je indiciran u odraslih kao dodatna terapija za simptomatsko liječenje bolesnika sa stabilnom anginom pectoris 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

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

Odrasli: Preporučena početna doza lijeka Tezulix je 375 mg dvaput 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 Tezulix 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 u 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 u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 5.2). Tezulix je kontraindiciran u 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 u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tezulix je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Starije osobe: Prilagođavanje doze u 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). U starijih je osoba zabilježena povećana incidencija nuspojave (vidjeti dio 4.8).

Niska tjelesna težina: Incidencija nuspojave bila je veća u bolesnika niske tjelesne težine ( $\leq 60$  kg). Prilagođavanje doze u bolesnika niske tjelesne težine treba provoditi pažljivo (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Kongestivno zatajenje srca: U 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 Tezulix u djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Tablete Tezulix 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).

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

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

Istodobna 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 u kojih se očekuje

povećana ekspozicija:

- Kod istodobne primjene umjerenih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod istodobne 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).
- U starijih osoba (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- U osoba niske tjelesne težine ( $\leq 60$  kg) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- U bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III–IV) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika s kombinacijom ovih faktora može se očekivati dodatno povećana ekspozicija. Vjerojatna je pojava nuspojava ovisnih o dozi. Ako se Tezulix koristi u 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 u ovih podskupina bolesnika veći je u bolesnika u kojih ne postoji aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) nego u osoba sa sposobnošću metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori) (vidjeti dio 5.2). Navedene mjere opreza temelje se na riziku u bolesnika bez aktivnosti CYP2D6, i potrebne su kad je CYP2D6 status nepoznat. Potreba za mjerama opreza manja je u 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, Tezulix se u 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 u bolesnika s urođenim ili obiteljski prisutnim sindromom dugog QT intervala u povijesti bolesti, u bolesnika s poznatim stečenim produljenjem QT intervala i u bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval (vidjeti također dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima: Očekuje se da će istodobna primjena induktora CYP3A4 umanjiti djelotvornost. Tezulix se ne smije koristiti u 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, tj. zanemarive količine natrija.

## **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. Istodobno 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 lijeka Tezulix u bolesnika liječenih diltiazemom i drugim umjereno snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. eritromicinom, flukonazolom). Može biti potrebno postupno smanjenje doze lijeka Tezulix (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 triput dnevno) povećava koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže 2,2 puta. Pažljivo prilagođavanje doze lijeka Tezulix preporučuje se u bolesnika liječenih inhibitorima P-gp-a. Može biti potrebno postupno smanjenje doze lijeka Tezulix (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 lijekom Tezulix 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 dvaput dnevno, istodobna 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 Tezulix može povisiti koncentraciju tih lijekova u plazmi.

Raspoloživi podaci upućuju na to da je ranolazin blag inhibitor CYP2D6. Uzimanje lijeka Tezulix 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 istodobne primjene lijeka Tezulix pa mogu biti potrebne manje doze tih lijekova.

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

Digoksin: Kod istodobne primjene lijeka Tezulix i digoksina zabilježeno je povećanje koncentracija digoksina u plazmi prosječno 1,5 puta. Zbog toga treba pratiti razine digoksina nakon započinjanja i završetka liječenja lijekom Tezulix.

Simvastatin: Metabolizam i klirens simvastatina izrazito su ovisni o CYP3A4. Tezulix 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 rabdomioliza. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji dobivaju Tezulix i simvastatin. U bolesnika koji uzimaju bilo koju dozu lijeka Tezulix treba ograničiti dozu simvastatina na 20 mg jednom dnevno.

Atorvastatin: Tezulix 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%. U bolesnika koji uzimaju Tezulix treba razmotriti ograničenje doze atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.

U bolesnika koji uzimaju Tezulix 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 Tezulix 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*): U bolesnika s diabetesom mellitusom tipa 2 izloženost metforminu u plazmi (u dozi od 1000 mg, dvaput dnevno) povećala se 1,4 odnosno 1,8 puta kada su istodobno uzimali Tezulix 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 istodobno liječenje 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 antidepresive (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. Tezulix 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 dojenče. Tezulix se ne bi smio primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost: Reproductivna 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 lijeka Tezulix na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Tezulix 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 u 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 pectoris liječenih ranolazinom.

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija, smanjen apetit, dehidracija	hiponatremija		
Psihijatrijski poremećaji			anksioznost, nesanica, konfuzno stanje, halucinacije	dezorijentiranost		
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja	letargija, sinkopa, hipoestezija, pospanost, tremor, posturalna vrtoglavica, parestezija	amnezija, smanjena razina svijesti, nesvjestica, poremećena koordinacija pokreta, poremećeno hodanje, parosmija		mioklonus
Poremećaji oka			zamagljen vid, poremećaji vida, diplopija			
Poremećaji uha i labirinta			vrtoglavica, tinitus	slabiji sluh		
Krvožilni poremećaji			navale vrućine, hipotenzija	periferna hladnoća, ortostatska hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			dispneja, kašalj, epistaksa	stezanje u grlu		
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija, povraćanje, mučnina	bolovi u abdomenu, suhoća usta, dispepsija, flatulencija, želučane smetnje	pankreatitis, erozivni duodenitis, oralna hipoestezija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritus, hiperhidroza	angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, hladni znoj, osip		
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva			bolovi u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, mišićna slabost			
Poremećaji			dizurija,	akutno bubrežno		

MedDRA Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
bubrega i mokraćnog sustava			hematurija, kromaturija	zatajenje, retencija urina		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				erektilna disfunkcija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija	umor, periferni edemi			
Pretrage			povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, produljen korigirani QT interval, povišen broj trombocita ili leukocita, smanjenje tjelesne težine	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% u bolesnika koji su primali placebo i ranolazin. Procjene u bolesnika za koje se može smatrati da imaju veći rizik od nuspojava tijekom liječenja drugim lijekovima protiv angine pektoris, npr. u 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 učestalosti nuspojava.

Uočena je povećana incidencija štetnih događaja u 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 u 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 u starijih bolesnika i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega; međutim, vrste nuspojava u ovih podskupina bile su slične uočenima u općoj populaciji. Među najčešće zabilježenim nuspojavama, sljedeće su se nuspojave pojavljivale češće kod primjene ranolazina (učestalosti su korigirane u odnosu na placebo) u starijih ( $\geq 75$  godina života) nego u 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%).

U bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$ –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 u bolesnika s niskom tjelesnom težinom ( $\leq 60$  kg) bile su slične kao u bolesnika veće tjelesne težine ( $> 60$  kg); međutim, učestalosti korigirane u odnosu

na placebo sljedećih čestih nuspojava bile su veće u bolesnika niske tjelesne težine nego u 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 u zdravih ispitanika i bolesnika liječenih ranolazinom. S tim nalazima nije bila povezana bubrežna toksičnost. Ispitivanje bubrežne funkcije u 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 u bolesnika od angine pektoris, incidencija omaglice, mučnine i povraćanja povećavala se ovisno o dozi. U intravenskom ispitivanju predoziranja u 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 ishemijske. 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 mmHg) uočeno je u kontroliranim istraživanjima u bolesnika liječenih samo ranolazinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv angine pektoris.

Djelovanje na elektrokardiogram: U 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 u 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 u bolesnika liječenih ranolazinom (80%) u odnosu na placebo (87%), uključujući ventrikularnu tahikardiju  $\geq 8$  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 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 u žena iznosilo je oko 33% produljenja u muškaraca pri dozi od 1000 mg dvaput dnevno. Međutim, i u žena i u 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 500 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom 1 tjedna, nakon čega je slijedilo 6 tjedana liječenja s 1000 mg dvaput dnevno ili placebom, uz istodobno liječenje s 10 mg amlodipina jednom dnevno. Pored toga, 45% ispitanika također je primalo nitrate 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 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 placebo 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, nitrata, 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 u 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 u drugih rasa.

U fazi 3, dvostruko slijepog, placeboom kontroliranog, događajima uvjetovanog ispitivanja (RIVER-PCI) na 2604 bolesnika u dobi od  $\geq 18$  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 ishemijskom ili hospitalizacije potaknute ishemijskom 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 u bolesnika u dobi  $\geq 75$  godina liječenih ranolazinom u odnosu na placebo (17,0% u odnosu na 11,3%); dodatno, brojčano se povećala smrtnost od bilo kojeg uzroka u bolesnika u dobi  $\geq 75$  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 ranolazina 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 [ $^{14}C$ ]-ranolazina u 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. U zdravih mladih odraslih osoba, na ranolazin otpada 13% radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne oralne doze od 500 mg [<sup>14</sup>C]-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 u 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 pektoris 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, u 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 u 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 u 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 u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega. AUC metabolita povećavao se sa smanjenjem funkcije bubrega. AUC jednog farmakološki aktivnog metabolita ranolazina bio je povećan 5 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U analizi populacijske farmakokinetike procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,2 puta u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 40 ml/min). U 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 u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ne postoje podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije. AUC ranolazina bio je nepromijenjen u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije, međutim bio je 1,8 puta povećan u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U 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 u kliničkih bolesnika. Ovaj učinak povezan je s povećanim koncentracijama kolesterola u plazmi. Slične promjene nisu uočene u ljudi. Nije primijećen učinak na adreno-kortikalnu os u ljudi.

U dugotrajnim ispitivanjima karcinogenosti kod doza ranolazina do 50 mg/kg/dnevno (150 mg/m<sup>2</sup>/dnevno) kod miševa i 150 mg/kg/dnevno (900 mg/m<sup>2</sup>/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 u ljudi od 2 grama na mg/m<sup>2</sup> 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 u ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1  
hipromeloza (5 mPa s)  
natrijev hidroksid  
magnezijev stearat (E470b)

#### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)  
makrogol 3350  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
željezov oksid, žuti (E172) – samo u tabletama s produljenim oslobađanjem od 500 mg  
željezov oksid, crveni (E172) – samo u tabletama s produljenim oslobađanjem od 750 mg

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (PVC/PVDC/PVC//Al): 30, 60 i 100 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Tezulix 375 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-271919003

Tezulix 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-208769974

Tezulix 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-275635680

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. veljače 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. studenog 2023.