

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ranexa
375 mg
tableta sa produženim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 375 mg ranolazina.
Za kompletnu listu pomoćnih sastojaka, vidi odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete sa produženim oslobađanjem
Blijedo plave, ovalne tablete sa utisnutim 375 na jednoj strani.

4. KLINIČKA SVOJSTVA

4.1. Terapijske indikacije

Ranexa je indicirana kod odraslih kao dodatna terapija za simptomatsko liječenje pacijenata sa stabilnom anginom pektoris kod kojih nije postignuta kontrola ili nisu podnosili antianginalnu terapiju prvog izbora (kao što su beta blokatori i/ili antagonisti kalcija).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ranexa je dostupna u jačini od 375 mg, 500 mg i 750 mg u obliku tableta sa produženim oslobađanjem.

Odrasli:

Preporučena početna doza Ranexe iznosi 375 mg dva puta dnevno. Nakon 2-4 sedmice doza se treba povećati na 500 mg dva puta dnevno i prema pacijentovom odgovoru dalje povećati na preporučenu maksimalnu dozu od 750 mg dva puta dnevno (vidi odjeljak 5.1).

Ako se kod pacijenta pojave neželjene pojave (npr. omaglice, mučnina ili povraćanje), smanjite dozu Ranexe na 500 mg ili 375 mg dva puta dnevno. Ako se simptomi ne povuku i nakon smanjenja doze, terapiju treba prekinuti.

Istovremena terapija sa inhibitorima CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp):

Kod pacijenata koji uzimaju inhibitore CYP3A4 (npr. diltiazem, flukonazol, eritromicin) i P-glikoproteina (npr. verapamil, ciklosporin) preporučuje se pažljiva titracija doze (vidi odjeljke 4.4 i 4.5).

Istovremena terapija sa potentnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidi odjeljke 4.3 i 4.5).

Renalna insuficijencija:

Preporučuje se pažljiva titracija doze kod pacijenata sa blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina 30-80 ml/min) (vidi odjeljke 4.4, 4.8 i 5.2). Ranexa je kontraindicirana kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidi odjeljke 4.3 i 5.2).

Hepatička insuficijencija:

Preporučuje se pažljiva titracija doze kod pacijenata sa blagom hepatičkom insuficijencijom (vidi odjeljke 4.4 i 5.2). Ranexa je kontraindicirana kod pacijenata sa umjerenom do teškom hepatičkom insuficijencijom (vidi odjeljke 4.3 i 5.2).

Stariji:

Preporučuje se pažljiva titracija doze kod starijih pacijenata (vidi odjeljak 4.4). Stariji mogu biti više osjetljivi na ranolazin zbog smanjene renalne funkcije nastale zbog starosti (vidi odjeljak 5.2). Incidenca neželjenih pojava je bila viša kod starijih osoba (vidi odjeljak 4.8).

Niska tjelesna težina :

Incidenca neželjenih pojava je bila viša kod pacijenata sa niskom tjelesnom težinom (≤ 60 kg). Preporučuje se pažljiva titracija doze kod pacijenata sa niskom tjelesnom težinom (vidi odjeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Kongestivna srčana insuficijencija (CHF):

Preporučuje se pažljiva titracija doze kod pacijenata sa umjerenim do teškim CHF-om (NYHA klasa III-IV) (vidi odjeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija:

Ranexa se ne preporučuje djeci mlađoj od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i efikasnosti kod ove populacije.

Način primjene

Ranexa tablete sa produženim oslobađanjem se trebaju progutati cijele i ne smiju se mrviti, lomiti niti žvakati. Mogu se uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neki od pomoćnih sastojaka (vidi odjeljak 6.1).
- Teška renalna insuficijencija (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidi odjeljke 4.2 i 5.2).
- Umjereni do teška hepatička insuficijencija (vidi odjeljke 4.2 i 5.2).
- Istovremena upotreba potentnih CYP3A4 inhibitora (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori HIV proteaze, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) (vidi odjeljke 4.2 i 4.5).
- Istovremena upotreba klase Ia (npr. kinidin) ili klase III (npr. dofetilid, sotalol) antiaritmika osim amiodarona.

4.4 Specijalna upozorenja i specijalne mjere opreza pri upotrebi

Preporučuje se oprez pri propisivanju i povećanju doze ranolazina pacijentima kod kojih se očekuje pojačana osjetljivost:

- Istovremena primjena umjerenih CYP3A4 inhibitora (vidi odjeljke 4.2 i 4.5);
- Istovremena primjena P-gp inhibitora (vidi odjeljke 4.2 i 4.5);
- Blaga hepatička insuficijencija (vidi odjeljke 4.2 i 5.2);
- Blaga do umjereni renalna insuficijencija (klirens kreatinina 30-80 ml/min) (vidi odjeljke 4.2, 4.8 i 5.2);
- Stariji (vidi odjeljke 4.2, 4.8 i 5.2);
- Pacijenti sa niskom tjelesnom težinom (≤ 60 kg) (vidi odjeljke 4.2, 4.8 i 5.2);
- Pacijenti sa umjerenim do teškim CHF-om (NYHA klasa III-IV) (vidi odjeljke 4.2 i 5.2).

Očekuje se povećana osjetljivost pacijenata koji imaju kombinaciju ovih faktora. Vjerovatno je da će se pojaviti nuspojave koje zavise od veličine doze. Ako se Ranexa daje pacijentima koji imaju kombinaciju ovih faktora, pacijenti se onda trebaju stalno nadzirati radi eventualne pojave neželjenih efekata, te po potrebi doza smanjiti ili prekinuti terapiju.

Rizik od povećane osjetljivosti koji rezultira neželjenim pojavama u ovim različitim podgrupama pacijenata je veći kod onih kod kojih ne postoji CYP2D6 aktivnost (slab metabolizam -PM) nego kod onih koji imaju CYP2D6 metabolizam (dobar metabolizam -EM) (vidi odjeljak 5.2). Gore navedene mjere opreza se zasnivaju na riziku prisutnim kod CYP2D6 PM pacijenata i potrebne su u slučajevima kada nije poznat status CYP2D6. Potrebne su manje mjere opreza kod pacijenata sa CYP2D6 EM statusom. Ako je određen status CYP2D6 kod pacijenta (npr. genotipizacija) ili se od prije zna da je pacijent EM, Ranexa se može davati uz oprez ovakvim pacijentima i kad imaju kombinaciju gore navedenih rizika.

Produžen QT interval:

Ranolazin blokira I_{Kr} i produžuje QTc interval na način povezan s dozom. Populacijska analiza kombinovanih podataka pacijenata i zdravih dobrovoljaca je pokazala da je odnos koncentracija-QTc procijenjen na 2,4 msec po 1000 ng/ml, što je otprilike jednako povećanju od 2 do 7 msec u koncentraciji ranolazina u plazmi u količini od 500 do 1000 mg dva puta dnevno. Stoga se preporučuje oprez kada se lijek daje pacijentima sa porodičnom historijom kongenitalnog ili dugog QT sindroma, kod pacijenata sa poznatim stečenim produženim QT intervalom, te kod pacijenata koji su primali lijekove koji utiču na QTc interval (vidi i odjeljak 4.5).

Interakcije sa drugim lijekovima:

Istovremena primjena sa induktorima CYP3A4 dovodi do manje efikasnosti lijeka. Ranexa se ne treba davati pacijentima koji uzimaju CYP3A4 induktore (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, kantaron) (vidi odjeljak 4.5).

Renalna insuficijencija:

Funkcija bubrega opada sa godinama i stoga je bitno redovno kontrolisati njihovu funkciju tokom terapije ranolazinom (vidi odjeljke 4.2, 4.3, 4.8 i 5.2).

Natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol natrija (23 mg) po jednoj tableti sa produženim oslobađanjem, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Uticaj drugih lijekova na ranolazin

CYP3A4 ili P-gp inhibitori: Ranolazin je supstrat citohroma CYP3A4. Inhibitori CYP3A4 povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Mogućnost neželjenih pojava (npr. mučnina, omaglice) se također može povećati sa povećanjem koncentracije u plazmi. Istovremena primjena ketokonazola od 200 mg dva puta dnevno je povećala AUC ranolazina 3,0 do 3,9 puta tokom terapije ranolazinom. Kombinacija ranolazina sa potentnim CYP3A4 inhibitorima (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori HIV proteaze, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) je kontraindicirana (vidi odjeljak 4.3). Sok od grejfruta je također potentan CYP3A4 inhibitor.

Diltiazem (180 do 360 mg jednom dnevno), umjereno potentan CYP3A4 inhibitor, uzrokuje dozno-zavisno povećanje prosječne uravnotežene koncentracije ranolazina u plazmi od 1,5 do 2,4 puta. Preporučuje se pažljiva titracija doze Ranexe kod pacijenata koji primaju diltiazem ili drugi umjereno potentan CYP3A4 inhibitora (npr. eritromicin, flukonazol). Možda bude potrebno smanjiti dozu Ranexa tableta sa produženim oslobađanjem (vidi odjeljke 4.2 i 4.4).

Ranolazin je supstrat P-gpa. Inhibitori P-gpa (npr. ciklosporin, verapamil) povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Verapamil (120 mg tri puta dnevno) povećava uravnoteženu koncentraciju ranolazina u plazmi 2,2 puta. Preporučuje se pažljiva titracija doze Ranexe kod pacijenata koji primaju P-gp inhibitore. Možda bude potrebno smanjiti dozu Ranexa (vidi odjeljke 4.2 i 4.4).

CYP3A4 induktori: Rifampicin (600 mg jednom dnevno) smanjuje uravnoteženu koncentraciju ranolazina u plazmi za oko 95%. Treba se izbjegavati uvođenje terapije sa Ranexa tabletama sa produženim oslobađanjem tokom terapije induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, kantaron) (vidi odjeljak 4.4).

CYP2D6 inhibitori: Ranolazin se djelomično metabolizuje putem CYP2D6. Stoga inhibitori ovog enzima mogu povećati koncentraciju ranolazina u plazmi. Potentni CYP2D6 inhibitor paroksetin, pri dozi od 20 mg jednom dnevno, povećava uravnoteženu koncentraciju ranolazina u plazmi u dozi od 1000 mg dva puta dnevno za otprilike 1,2 puta. Nije potrebno prilagođavati dozu. Pri dozi od 500 mg dva puta dnevno, istovremena primjena potentnog inhibitora CYP2D6 može rezultirati povećanjem AUC ranolazina od oko 62%.

Uticaj ranolazina na druge lijekove

Ranolazin je umjeren do potentan inhibitor P-gpa i blagi inhibitor CYP3A4 i može povećati koncentraciju P-gpa ili CYP3A4 supstrata u plazmi. Može se povećati distribucija lijeka u tkivu koje prenosi P-gp.

Prilagođavanje doze CYP3A4 osjetljivih supstrata (poput simvastatina, lovastatina) i CYP3A4 supstrata sa uskim terapijskim rasponom (ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) je potrebno, obzirom da istovremena primjena Ranexa tableta sa produženim oslobađanjem može dovesti do porasta plazma koncentracije navedenih lijekova.

Dostupni podaci ukazuju da je ranolazin blagi inhibitor CYP2D6. Ranexa 750 mg dva puta dnevno je povećala koncentraciju metoprolola u plazmi 1,8 puta. Stoga se efekat metoprolola ili drugih CYP2D6 supstrata (npr. propafenon i flekainid ili, u manjoj mjeri tricikličnih antidepresiva i antipsihotika) može povećati tokom istovremene primjene Ranexe, te je potrebno smanjiti doze ovih lijekova.

Nije procijenjena potencijalna inhibicija CYP2B6. Preporučuje se oprez tokom istovremene primjene sa CYP2B6 supstratima (npr. bupropion, efavirenz, ciklofosamid).

Digoksin: Pri istovremenoj upotrebi Ranexa tableta sa produženim oslobađanjem i digoksina, primijećeno je povećanje koncentracije digoksina u plazmi u prosjeku 1,5 puta. Stoga se nivo digoksina treba pratiti tokom uvođenja i prekida terapije Ranexom.

Simvastatin: Metabolizam i klirens simvastatina uveliko zavisi od CYP3A4. Ranexa 1000 mg dva puta dnevno je povećala koncentraciju simvastatin laktona, simvastatin kiselineza oko 2 puta. Rabdomioliza je povezana sa visokim dozama simvastatina, te su praćeni slučajevi rabdomiolize kod pacijenata koji primaju Ranexu i simvastatin, pri postmarketinškim ispitivanjima. Ograničiti dozu simvastatina na 20 mg jednom dnevno kod pacijenata koji uzimaju bilo koju dozu Ranexa tableta sa produženim oslobađanjem.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg dva puta dnevno povećala je Cmax i AUC atorvastatina 80mg jednom dnevno za 1,4 i 1,3 puta i izmijenila Cmax i AUC atorvastatin metabolita ispod 35%. Za vrijeme primjene Ranexa tableta sa produženim oslobađanjem uzeti u obzir smanjenje doze atorvastatina i adekvatno kliničko praćenje.

Smanjiti dozu ostalih statina, koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. lovastatin), pri istovremenoj primjeni Ranexa tableta sa produženim oslobađanjem.

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Povećanje plazma koncentracije takrolimusa, CYP3A4 substrata, je primijećena kod pacijenata nakon primjene ranolazina. Preporučuje se praćenje nivoa takrolimusa u krvi pri istovremenoj primjeni sa ranolazinom, te prilagođavanje doze takrolimusa. Navedeno se preporučuje i za ostale CYP3A4 substrate sa uskim terapijskim rasponom (npr ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Lijekovi koji se prenose Organskim katjon transporter-2 (OCT2): Koncentracija metformina (1000mg dva puta dnevno) u plazmi je porasla 1,4 odnosno 1,8 puta kod osoba koji boluju od diabetes mellitus tip 2 nakon primjene Ranexa 500 mg odnosno 1000mg dva puta dnevno. Sličan efekat može se ispoljiti prilikom primjene ostalih OCT2 substrata, uključujući pindolol i vareniclin.

Postoji teoretski rizik da istovremena terapija ranolazina i drugih lijekova koji produžuju QTc interval mogu pojačati farmakodinamičke interakcije i povećati rizik od ventrikularne aritmije. Primjeri takvih lijekova uključuju određene antihistamine (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), određene antiaritmike (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid), eritromicin i triciklične antidepresive (npr. imipramin, doksepin, amitriptilin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Postoje ograničeni podaci o upotrebi ranolazina kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale embriotoksičnost (vidi odjeljak 5.3). Nije poznat potencijalni rizik po ljude. Osim ako nije zaista neophodno, Ranexa se ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje: Nije poznato da li se ranolazin izlučuje u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički / toksikološki podaci u studijama na štakorima pokazali su da se ranolazin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dijete koje doji. Ranexa se ne smije koristiti tokom perioda dojenja.

Plodnost: Kod životinja, studije ne pokazuju uticaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Uticaj ranolazina na plodnost kod ljudi nije poznata.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama

Nisu rađene studije o uticaju Ranexa tableta sa produženim oslobađanjem na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama. Ranexa može uzrokovati omaglice, zamagljen vid, diplopiju, konfuziona stanja, halucinacije, poremećaje u koordinaciji (vidi odjeljak 4.8) što može uticati na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Neželjeni efekti kod pacijenata koji su uzimali Ranexa tablete sa produženim oslobađanjem su generalno blagi ili umjereni i pojave se najčešće u prve dvije sedmice terapije. Sljedeći

neželjeni efekti su bili prijavljeni tokom Faze 3 kliničkog razvoja lijeka, koji su uključivali ukupno 1 030 pacijenata sa hroničnom anginom, a koji su primali Ranexu.

Neželjene pojave su klasificirane prema tjelesnom sistemu, sistemu organa i apsolutnoj učestalosti na sljedeći način: veoma uobičajeno ($\geq 1/10$), uobičajeno ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), neuobičajeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Neuobičajeno: anoreksija, smanjen apetit, dehidracija.

Rijetko: hiponatrijemija

Psihijatrijski poremećaji:

Neuobičajeno: anksioznost, insomnija, konfuziona stanja, halucinacije

Rijetko: dezorijentacija.

Poremećaji nervnog sistema:

Uobičajeno: omaglice, glavobolja.

Neuobičajeno: letargija, sinkopa, hipoestezija, pospanost, tremor, posturalna vrtoglavica, parestezija.

Rijetko: amnezija, smanjen nivo svijesti, gubitak svijesti, poremećaji u koordinaciji i hodu, parosmija

Nepoznato: mioklonus

Poremećaji očiju:

Neuobičajeno: zamagljen vid, poremećaj vida, diplopija

Poremećaji uha i labirinta:

Neuobičajeno: vertigo, tinitus.

Rijetko: oslabljen sluh.

Vaskularni poremećaj:

Neuobičajeno: valunzi, hipotenzija.

Rijetko: hladni udovi, ortostatička hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Neuobičajeno: dispneja, kašalj, epistaksa.

Rijetko: stisnuto grlo.

Gastrointestinalni poremećaji:

Uobičajeno: konstipacija, povraćanje, mučnina.

Neuobičajeno: bol u abdomenu, suha usta, dispepsija, nadutost, nelagoda u stomaku.

Rijetko: pankreatitis, erozivni duodenitis, oralna hipoestezija.

Poremećaji kože i supkutanog tkiva:

Neuobičajeno: pruritus, hiperhidroza.

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

Muskuloskeletalni poremećaji, poremećaji konektivnog tkiva i kostiju

Neuobičajeno: bol u udovima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, mišićna slabost.

Renalni i urinarni poremećaji:

Neuobičajeno: disurija, hematurija, hromaturija.

Rijetko: akutna bubrežna insuficijencija, urinarna retencija

Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi:

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Opšti poremećaji i promjene na mjestu primjene:

Uobičajeno: astenija.

Neuobičajeno: umor, periferni edem.

Laboratorija:

Neuobičajeno: povećan kreatinin u krvi, povećana urea u krvi, produženi QT ispravljeni

inteval, povećan broj trombocita ili leukocita, gubitak tjelesne težine.

Rijetko: povišeni jetreni enzimi.

Profil neželjenih efekata je generalno bio sličan u MERLIN-TIMI 36 studiji. U ovoj dugotrajnoj studiji, prijavljeno je i akutno zatajenje bubrega sa incidencijom manjom od 1% u grupi koja je primala placebo i grupi koja je primala ranolazin. Procjena rađena na pacijentima koji se smatraju pod većim rizikom od neželjenih pojava pri terapiji sa drugim antianginalnim lijekovima, npr. pacijenti sa dijabetesom, srčanom insuficijencijom klase I i II, ili obstruktivnim oboljenjem disajnih puteva, je potvrdila da ova stanja nisu povezana sa klinički značajnim povećanjem incidence neželjenih pojava.

Pojačana učestalost nuspojava zabilježena je među pacijentima liječenim ranolazinom u RIVER-PCI studiji (vidjeti dio 5.1) u kojoj su pacijenti sa nepotpunom revaskularizacijom nakon PCI koristili ranolazin do 1000 mg dva puta dnevno ili placebo približno 70 sedmica. U ovoj studiji, primjećena je veća stopa prijavljivanja kongestivnog zatajenja srca u skupini koja je primala ranolazin (2,2 % u poređenju sa 1,0 % u placebo skupini). Također, prolazni ishemijski napad javljao se češće kod pacijenata liječenih sa 1000 mg ranolazina dva puta dnevno u poređenju sa placebo (1,0 % prema 0,2%) ; međutim, učestalost udara bila je slična između ovih skupina (ranolazin 1,7% prema placebo 1,5 %).

Stariji, renalna insuficijencija, niska tjelesna težina: Generalno, neželjeni efekti su se pojavljivali češće kod starijih osoba i osoba sa renalnom insuficijencijom. Ipak, vrste neželjenih pojava u ovim podgrupama su bile slične kao one kod opšte populacije. Od najčešće prijavljenih, sljedeće nuspojave su se češće desile sa Ranexom® (placebo-ispravljena učestalost) kod starijih (≥ 75 godina) nego kod mlađih pacijenata (< 75 godina): konstipacija (8% naspram 5%), mučnina (6% naspram 3%), hipotenzija (5% naspram 1%) i povraćanje (4% naspram 1%).

Kod pacijenata sa blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina ≥ 30 -80 ml/min) u poređenju sa osobama sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), najčešće prijavljene nuspojave sa placebo-ispravljenošću su uključivale: konstipaciju (8% naspram 4%), omaglice (7% naspram 5%) i mučninu (4% naspram 2%).

Generalno, vrsta i učestalost prijavljenih neželjenih pojava kod pacijenata sa niskom tjelesnom težinom (≤ 60 kg) je bila slična kao kod pacijenata sa većom tjelesnom težinom (> 60 kg). Međutim, placebo-ispravljena učestalost sljedećih uobičajenih neželjenih pojava je bila veća kod pacijenata sa niskom tjelesnom težinom nego kod težih pacijenata: mučnina (14% naspram 2%), povraćanje (6% naspram 1%) i hipotenzija (4% naspram 2%).

Laboratorijska analiza: Primijećena je malo, klinički beznačajno, reverzibilno povećanje kreatinina u serumu kod zdravih subjekata i pacijenata koji su primali Ranexu. Nije došlo do renalne toksičnosti povezane sa ovim nalazima. Analiza bubrežne funkcije kod zdravih dobrovoljaca je pokazala smanjenje klirensa kreatinina bez promjena u glomerularnoj filtraciji u skladu sa inhibicijom renalne tubularne sekrecije kreatinina.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U studiji o toleranciji visoke doze lijeka datog oralno pacijentima sa anginom, sa povećanjem doza se povećavala i incidenca omaglica, mučnine i povraćanja. Uz ove neželjene pojave, primijećene su i diplopija, letargija i sinkopa u studiji na zdravim dobrovoljcima kojima se prevelika doza lijeka davala intravenozno. U slučaju predoziranja, pacijent se treba stalno nadzirati, a terapija treba biti simptomatska i suportivna.

Oko 62% ranolazina se veže za proteine u plazmi i stoga je malo vjerovatno da se lijek može u potpunosti izbaciti hemodijalizom.

U postmarketinškom iskustvu, zabilježeni su izvještaji o namjernom predoziranju, samom Ranexom ili u kombinaciji sa drugim lijekovima, sa smrtnim ishodom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Ostali kardio preparati, ATC kod: C01EB18

Mehanizam djelovanja: mehanizam djelovanja ranolazina je uglavnom nepoznat. Ranolazin vjerovatno ima neke antianginalne efekte zahvaljujući inhibiciji kasnih struja natrija u kardio ćelijama. Ovo smanjuje međučelijsku akumulaciju natrija i tako smanjuje međučelijsko preopterećenje kalcijom. Ranolazin, zahvaljujući svom djelovanju na smanjenju kasnu struju natrija, se smatra agensom koji smanjuje ove međučelijske jonske neuravnoteženosti tokom ishemijske. Ovo smanjenje ćelijskog preopterećenje kalcijom poboljšava relaksaciju miokarda i tako smanjuje dijastoličku ukočenost lijevog ventrikula. Klinički dokaz inhibicije kasnih struja natrija putem ranolazina jeste značajno skraćivanje QTc intervala i poboljšanje dijastoličke relaksacije pokazane u otvorenoj studiji na 5 pacijenata sa sindromom dugog QT-a (LQT3 sa SCN5A ΔKPQ mutacijom gena).

Ovi efekti ne zavise od promjena u srčanoj frekvenciji, krvnom pritisku ili vazodilataciji.

Farmakodinamički efekti

Hemodinamički efekti: u kontrolisanim studijama je primijećeno minimalno smanjenje medijan srčane frekvencije (< 2 otkucaja po minuti - bpm) i medijan sistoličkog krvnog pritiska (< 3 mm Hg) kod pacijenata koji su dobijali samo ranolazin ili u kombinaciji sa drugim antianginalnim lijekom.

Elektrokardiografski efekat: primijećeno je povećanje QTc intervala koje je povezano sa dozom i koncentracijom u plazmi (oko 6 msec pri dozi od 1000 mg dva puta dnevno), smanjenje amplitude T vala i u nekim slučajevima nazubljeni T valovi kod pacijenata koji su primali Ranexa® tablete sa produženim oslobađanjem. Vjeruje se da su ovi efekti ranolazina na elektrokardiogram rezultat inhibicije brzo ispravljajuće struje kalija, koja produžava potencijal ventrikularnog djelovanja, te inhibicije kasne struje natrija koja skraćuje potencijal ventrikularnog djelovanja. Populacijska analiza kombinovanih podataka za 1308 pacijenata i zdravih dobrovoljaca je pokazala medijan povećanje osnovnih vrijednosti QTc od 2,4 msec na 1000 ng/ml koncentracije ranolazina u plazmi. Ova vrijednost je konzistentna sa podacima iz pivotalnih kliničkih studija gdje su medijan promjene u odnosu na osnovne vrijednosti QTcF (Fridericia korekciona formula) nakon doza od 500 i 750 mg dva puta dnevno iznosile 1,9 odnosno 4,9 msec. Razlika je veća kod pacijenata sa klinički značajnom hepatickom insuficijencijom.

U velikoj studiji ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacijenata sa UA/NSTEMI ACS, nije bilo razlike između Ranexa® i placebo po pitanju rizika mortaliteta svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), iznenadne kardijalne smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) ili učestalosti simptomatičnih dokumentovanih aritmija (3,0% naspram 3,1%).

Nisu primijećeni proaritmijski efekti kod 3162 pacijenata koji su primali Ranexa tablete sa produženim oslobađanjem na osnovu 7 - dnevnog nadzora sa Holterom u MERLIN-TIMI 36 studiji. Incidenca aritmije je bila značajno niža kod pacijenata koji su primali Ranexu (80%) naspram placebo (87%), uključujući ventrikularnu tahikardiju ≥ 8 otkucaja (5% naspram 8%).

Klinička efikasnost i sigurnost: kliničke studije su pokazale efikasnost i sigurnost Ranexa tableta sa produženim oslobađanjem u liječenju pacijenata sa hroničnom anginom, ili kao monoterapiju ili kada su koristi drugih antianginalnih lijekova bili ispod optimalne vrijednosti.

U pivotalnoj studiji, CARISA, Ranexa je dodana kao terapija atenololu u dozi od 50 mg jednom dnevno, amlodipinu u dozi od 5 mg jednom dnevno ili diltiazemu u dozi od 180 mg jednom dnevno. Osam stotina i dvadeset tri pacijenta (23% žena) su bili randomizirani da prime Ranexa tablete sa produženim oslobađanjem u dozi od 750 mg dva puta dnevno tokom 12 sedmica, 1000 mg dva puta dnevno ili placebo. Ranexa je pokazala veću efikasnost nego placebo u produženje vježbovnog vremena u 12 sedmica kod obje proučavane doze kada je primijenjena kao dodatna terapija. Međutim nije bilo razlike u vježbovnom vremenu između dvije doze (24 sekunde u poređenju sa placebom; $p \leq 0,03$).

Ranexa je dovela do značajnog smanjenja sedmičnog broja napada angine i korištenja kratkotrajnog nitroglicerina u poređenju sa placebom. Nije se razvila tolerancija na ranolazin tokom terapije i nije primijećeno ponovno povećanje napada angine nakon naglog prekida terapije. Poboljšanje vježbovnog vremena je iznosilo 33% kod žena od ukupnog poboljšanja primijećenog kod muškaraca pri dozi od 1000 mg dva puta dnevno. Bez obzira, muškarci i žene su imali slično smanjenje učestalosti napada angine i korištenja nitroglicerina. Uzimajući u obzir nuspojave koje su dozno zavisne i sličnu efikasnost pri dozama od 750 i 1000 mg dva puta dnevno, preporučuje se maksimalna doza od 750 mg dva puta dnevno.

U drugoj studiji, ERICA, Ranexa je dodan kao terapija amlodipinu u dozi od 10 mg jednom dnevno (maksimalno označena doza). Randomizirano je 565 pacijenata da primi početnu dozu Ranexe od 500 mg dva puta dnevno ili placebo tokom 1 sedmice, nakon kojeg je uslijedilo 6 sedmica terapije Ranexa tabletama sa produženim oslobađanjem u dozi od 1000 mg dva puta dnevno ili placebo, uz istovremenu primjenu amlodipina u dozi od 10 mg jednom dnevno. Usto, 45% studijske populacije je primilo i dugodjelujuće nitrate. Ranexa je dovela do značajnog sedmičnog smanjenja napada angine ($p = 0,028$) i korištenja kratkotrajnih nitroglicerina ($p = 0,014$) u poređenju sa placebom. I prosječan broj napada angine i tableta nitroglicerina je smanjen otprilike po jedan sedmično.

U studiji za određivanje doze, MARISA, ranolazin je korišten kao monoterapija. Randomiziran je 191 pacijent da primi Ranexu u dozi od 500 mg dva puta dnevno, 1000 mg dva puta dnevno, 1500 dva puta dnevno te odgovarajuću dozu placeba, svaku tokom 1 sedmice u cross-over dizajnu. Ranexa je bila značajno superiornija u odnosu na placebo u produženju vježbovnog vremena, vremenu do pojave angine i vremenu do depresije ST segment od 1 mm pri svim proučavanim dozama sa primijećenim doza-odgovor odnosom. Poboljšanje vježbovnog vremena je bilo statistički značajno u odnosu na placebo za sve tri doze ranolazina od 24 sekunde pri dozi od 500 mg dva puta dnevno do 46 sekundi pri dozi od 1500 mg dva puta dnevno, sa primijećenim dozno zavisnim odgovorom. U ovoj studiji, vježbovno vrijeme je bilo najduže u grupi koja je primala dozu od 1500 mg lijeka. Međutim, postojalo je neproporcionalno povećanje nuspojave te doza od 1500 mg nije dalje proučavana.

U velikoj studiji ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacijenata sa UA/NSTEMI ACS, nije bilo razlike u riziku od mortaliteta svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), iznenadne kardijalne smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) ili učestalosti simptomatičnih dokumentovanih aritmija (3,0% naspram 3,1%) između Ranexe i placeba kada su bili dodani standardnoj medicinskoj terapiji (uključujući beta-blokatore, blokatore kanala kalcija, nitrate, antitrombocitne lijekove, lijekove za sniženje nivoa lipida i ACE inhibitore). Oko jedne polovine pacijenata u studiji MERLIN-TIMI 36 je nekada imalo anginu. Rezultati su pokazali da je vježbovno vrijeme bilo 31 sekundu duže kod pacijenata koji su primali ranolazin nego kod pacijenata koji su primali placebo ($p = 0,002$). Seattle Angina Questionnaire (SAQ upitnik) je pokazao značajan uticaj na nekoliko dimenzija, uključujući učestalost angina ($p < 0,001$) u odnosu na pacijente koji su primali placebo.

U kontrolisanim kliničkim studijama je učestvovao mali broj pacijenata koji nisu bili bijelci. Stoga se ne mogu izvući zaključci o efikasnosti i sigurnosti ovog lijeka kod osoba koje nisu bijelci.

U fazi 3, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano, ispitivanje događaja (RIVER-PCI) kod 2604 pacijenta starosti ≥ 18 godina sa historijom hronične angine i nepotpune revascularizacije nakon perkutane koronarne intervencije (PCI) pacijentima je povećavana doza do 1000 mg dva puta dnevno (doziranje koje nije odobreno u trenutnom SmPC). Nije bilo značajne razlike u primarnoj krajnjoj tački (vrijeme do prve pojave ishemije uzrokovane revaskularizacijom ili hospitalizacije izazvane ishemijom bez revaskularizacij) u skupini sa ranolazinom (26,2%) u odnosu na placebo skupinu (28,3%), omjer rizika 0.95, 95% CI 0.82-1.10 $p = 0.48$. Rizik od svih uzroka smrtnosti, KV smrti ili većih štetnih kardiovaskularnih događaja (MACE) i hospitalizacije zbog zatajenja srca bio je sličan između skupina liječenja u ukupnoj populaciji; ipak, MACE je prijavljivao češće kod pacijenata starosti ≥ 75 godina koji su liječeni

ranolazinom u poređenju sa placebo (17,0% prema 11,3%); pored toga, došlo je do brojčanog porasta smrtnosti svih uzroka kod pacijenata starosti ≥ 75 godina (9,2% prema 5,1%, $p = 0,074$).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) su uglavnom primijećene između 2 i 6 sati nakon oralne primjene Ranexe. Uravnotežena koncentracija se postiže u roku od 3 dana pri režimu primjene doze dva puta dnevno.

Apsorpcija: medijan apsolutna bioraspoloživost ranolazina nakon oralne primjene ranolazin tableta sa trenutnim oslobađanjem se kretala od 35–50%, sa velikom varijablom među pojedincima. Izlaganje Ranexi se povećava više nego proporcionalno sa dozom. Došlo je do 2,5 do 3-strukog povećanja uravnoteženih koncentracija AUC pri povećanju doze od 500 mg na 1000 mg dva puta dnevno. U farmakokinetičkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, uravnotežena koncentracija C_{max} je, u prosjeku, iznosila 1770 (SD 1040) ng/ml, a uravnotežena koncentracija AUC_{0-12} je, u prosjeku, iznosila, 13 700 (SD 8290) ng x h/ml nakon doze od 500 mg dva puta dnevno. Hrana ne utiče na asorpciju ranolazina.

Distribucija: Oko 62% ranolazina se veže za proteine u plazmi, uglavnom za alfa-1 kiseli glikoprotein i donekle za albumin. Medijan uravnoteženi volumen distribucije (V_{ss}) iznosi 180 l.

Eliminacija: Ranolazin se uglavnom elimiše putem metabolizma. Manje od 5% doze se izluči u nepromijenjenom obliku urinom i fekalijama. Nakon oralne primjene jedne doze od 500 mg [^{14}C]-ranolazina na zdravim subjektima, 73% radioaktivnosti je pronađeno u urinu i 25% u fekalijama.

Klirens ranolazina zavisi od doze, a smanjuje se sa povećanjem doze. Eliminacijski poluživot je 2–3 sata nakon intravenozne primjene. Terminalni poluživot uravnotežene koncentracije nakon oralne primjene ranolazina je oko 7 sati zbog eliminacije ograničene brzinom asorpcije.

Biotransformacija: Ranolazin ima brz i opsežan metabolizam. Kod zdravih, mladih, odraslih osoba na ranolazin otpada oko 13% radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne oralne doze od 500 mg [^{14}C]-ranolazina. Identifikovan je velik broj metabolita u ljudskoj plazmi (47 metabolita), urinu (> 100 metabolita), te fekalijama (25 metabolita). Identifikovano je 14 primarnih prolaza od kojih su najvažniji O-demetilacijski i N-dealkilacijski. *In vitro* studije sa mikrozomima ljudske jetre ukazuju da se ranolazin uglavnom metabolizira putem CYP3A4, ali i CYP2D6. Pri dozi od 500 mg dva puta dnevno, subjekti koji nisu imali CYP2D6 aktivnost (slab metabolizam -PM) su imali 62% veću AUC nego subjekti sa CYP2D6 metabolizirajućim kapacitetom (dobar metabolizam - EM). Odgovarajuća razlika pri dozi od 1000 mg dva puta dnevno je iznosila 25%.

Posebne populacije

Ocjenjivan je uticaj raznih faktora na farmakokinetiku ranolazina tokom populacijske farmakokinetičke procjene na 928 pacijenata sa anginom i zdravim subjektima.

Spol: Spol nema klinički relevantan uticaj na farmakokinetičke parametre.

Stariji: Sama starosna dob nema klinički relevantan uticaj na farmakokinetičke parametre. Međutim, kod starijih osoba postoji mogućnost većeg izlaganja ranolazinu zbog smanjenje funkcije bubrega povezane sa njihovom dobi.

Tjelesna težina: U odnosu na subjekte koji imaju 70 kg, procijenjeno je da je kod subjekata koji imaju 40 kg izlaganje lijeku bilo oko 1,4 puta veće.

CHF: pacijenti sa CHF-om NYHA klase III i IV su imali oko 1,3 puta veće koncentracije lijeka u plazmi.

Renalna insuficijencija: U studiji koja je procjenjivala uticaj bubrežne funkcije na farmakokinetiku ranolazina, AUC ranolazina je bio u prosjeku 1,7 do 2 puta veći kod subjekata sa blagom, umjerenom i teškom renalnom insuficijencijom u poređenju sa subjektima sa normalnom renalnom funkcijom. Postojala je velika razlika među pojedincima sa renalnom insuficijencijom u smislu AUC-a. AUC metabolita se povećavao sa smanjenjem renalne

funkcije. AUC jednog farmakološki aktivnog metabolita ranolazina se povećao 5 puta kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeno je da je izlaganje subjekata sa umjerenom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40ml/min) ranolazinu bilo 1,2 puta veće. Kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina 10-30 ml/min), procijenjeno je da je izlaganje ranolazinu bilo 1,3 do 1,8 puta veće.

Nije procjenjivan uticaj dijalize na farmakokinetiku ranolazina.

Hepatička insuficijencija: procjenjivana je farmakokinetika ranolazina kod pacijenata sa blagom do umjerenom hepatičkom insuficijencijom. Ne postoje podaci o pacijentima sa teškom hepatičkom insuficijencijom. AUC ranolazina nije bio promijenjen kod pacijenata sa blagom hepatičkom insuficijencijom ali se povećao 1,8 puta kod pacijenata sa umjerenom insuficijencijom. Produženje QT-a je bilo izraženije kod ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija: nisu proučavani farmakokinetički parametri ranolazina kod pedijatrijske populacije (< 18 years).

5.3. Pretklinički podaci

Neželjene reakcije koje nisu bile primijećene u kliničkim studijama, ali jesu kod životinja pri sličnom kliničkom izlaganju, su bile sljedeće: ranolazin je bio povezan sa pojavom konvulzija i povećanim mortalitetom kod pacova i pasa pri koncentracijama u plazmi oko 3 puta većim nego preporučenim maksimalnim kliničkim dozama.

Studije o hroničnoj toksičnosti na pacovima su ukazale da je terapija povezana sa adrenalnim promjenama pri izlaganju malo većem nego onom kod kliničkih pacijenata. Ovaj efekat je povezan sa povećanim koncentracijama holesterola u plazmi. Nije bilo sličnih promjena kod ljudi. Nije primijećen uticaj na adreno-kortikoralnu osu kod ljudi.

U dugotrajnim karcinogenetskim studijama pri dozama ranolazina do 50 mg/kg/dnevno (150 mg/m²/dnevno) na miševima i 150 mg/kg/dnevno (900 mg/m²/dnevno) na pacovima, nije primijećeno relevantno povećanje incidence bilo kakve vrste tumora. Ove doze su jednake dozama od 0,1 odnosno 0,8 puta maksimalne preporučene doze za ljude od 2 grama na mg/m² osnovi i predstavljaju maksimalno tolerisanu dozu kod ovih vrsta.

Kod muških i ženskih štakora oralno primjenjen ranolazin, uz izloženost (AUC) 3,6 do 6,6 puta veću nego što se očekuje kod ljudi, nije imao utjecaja na plodnost.

Embriofetalne studije toksičnosti provedene su na štakorima i kunićima: nisu primijećeni efekti na fetuse kunića kod kojih su majke izložene nivou (AUC) ranolazina u plazmi sličnom očekivanim nivoima kod ljudi. Kod štakora se nisu primijetili učinci na plod kada su majke bile izložene dvostruko većoj razini (AUC) nego što se očekuje kod ljudi, dok je uočena smanjena tjelesna težina i osifikacija kod majki koje su dobile 7,5 puta veću dozu od one koja se očekuje kod ljudi. Posnatalna smrt mladunčadi nije zabilježena kada je izloženost došla bila 1,3 puta veća nego ona očekivana kod ljudi, dok je kod trostruko veće izloženosti zabilježena postnatalna smrtnost, uz dokaze izlučivanja ranolazina u mlijeku štakora. Nisu primijećeni neželjeni efekti na novorođenčad štakora pri razinama izloženosti sličnim onim kod ljudi.

6. FARMACEUTSKA SVOJSTVA

6.1. Lista pomoćnih sastojaka

Pomoćni sastojci kod svih ranolazin tableta sa produženim oslobađanjem:

Karnauba vosak
Hipromeloza
Magnezij stearat
Metakrilna kiselina - etil akrilat kopolimer (1:1)
Mikrokristalna celuloza
Natrij hidroksid
Titanij dioksid

Dodatni pomoćni sastojci za 375 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Makrogol
Polisorbat 80
Boje: Plava # 2 Indigo Karmin Aluminium Lake (E132)

6.2. Nekompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

60 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Pakovanje

PVC/PVDC/Al blisteri od 20 tableta po blister pakovanju. Svaka kutija sadrži 3 blister pakovanja (60 tableta sa produženim oslobađanjem).

6.6. Posebne mjere opreza za odlaganje

Nije primjenjivo.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept

7. NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET I PROIZVOĐAČ

Proizvođač (administrativno sjedište):

Berlin-Chemie AG (Menarini group)
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

Proizvođač (mjesto puštanja lijeka u promet):

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Dresden
Njemačka

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Berlin-Chemie/Menarini BH d.o.o.
Hasana Brkića 2/II
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Ranexa, tableta sa produženim oslobađanjem, 60 x 375 mg: 04-07.3-2-4548/21 od 27.06.2022.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA

06/2022