

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1.ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ranexa[®], 375mg, таблета со продолжено ослободување

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ранолазин

Секоја таблета содржи 375mg ранолазин.

За целосна листа на помошните супстанции, видете во делот 6.1.

3.ФАРМЕЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети со продолжено ослободување.

Овални таблети со светло сина боја со втиснато "375" на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекот Ranexa е индициран кај возрасни пациенти, како дополнителна терапија за симптоматски третман на пациенти со стабилна ангина пекторис, пациенти кај кои ангина пекторис е несоодветно контролирана или истите се нетолерантни на антиангиналната терапија од првиот избор (како што се бета блокаторите и/или калциумовите антагонисти).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

Лекот Ranexa е достапен во јачина од 375mg, 500mg и 750mg, во облик на таблета со продолжено ослободување.

Возрасни: Препорачана почетна доза на лекот Ranexa е 375mg два пати на ден. По 2-4 недели дозата треба да се титрира до 500mg два пати на ден и зависно од одговорот на пациентот, понатаму да се зголеми до препорачаната максимална доза од 750mg два пати дневно.(видете во делот 5:1.).

Доколку кај пациентот се појават несакани дејства (пр. вртоглавица, мачнина или повраќање), дозата на лекот Ranexa треба да се титрира надолу до 500mg или до 375mg два пати дневно. Ако симптомите не се повлечат после намалувањето на дозата, терапијата треба да се прекине.

Истовремена употреба со инхибитори на CYP3A4 и P- гликопротеини (P-гп.): Се препорачува внимателно одредување на дозата кај пациенти кои се на терапија со умерени инхибитори на CYP3A4 (пр.дилтиазем, флуконазол, еритромицин) или инхибитори на P-гп(пр. верапамил, циклоспорин). (види во деловите 4.4 и 4.5).

Истовремена терапија со јаки инхибитори на CYP3A4 е контраиндицирано (видете во деловите 4.3 и 4.5).

Ренално нарушување: се препорачува внимателно одредување на дозата кај пациенти со блага до умерена ренална инсуфициенција (клиренс на креатининот 30–80ml/min),(видете во деловите 4.4, 4.8 и 5.2). Лекот Ranexa е контраиндициран кај пациентите со тешка ренална инсуфициенција (клиренс на креатининот < 30ml/min), (видете во деловите 4.3 и 5.2).



Хепатално нарушување: се препорачува внимателно одредување на дозата кај пациенти со благо хепатално нарушување (видете во деловите 4.4 и 5.2). Лекот Ranexa е контраиндициран кај пациентите со умерено и тешко хепатално нарушување (видете во деловите 4.3 и 5.2).

Кај повозрасни пациенти: се препорачува внимателно одредување на дозата кај постари пациенти (видете во делот 4.4). Постарите пациенти можат да бидат повеќе изложени на дејството на ранолазинот поради намалувањето на реналната функција поради возраста.(видете во делот 5.2.). Инциденцата на несакани дејства е поголема кај постари лица.(видете во делот 4.8).

Мала телесна тежина : Инциденцата на несакани дејства е поголема кај пациенти со мала телесна тежина.(≤ 60 kg.). Се препорачува внимателно титрирање на дозата кај пациенти со мала телесна тежина. (видете во деловите 4.4, 4.8 и 5.2)..

Конгестивна срцева инсуфициенција (CHF): Се препорачува внимателно титрирањена дозата кај пациентите со умерена до тешка конгестивна срцева инсуфициенција.(NYHA класа III–IV) (видете во деловите 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација: Безбедноста и ефикасноста на лекот Ranexa кај деца под 18 години не е установана. Нема достапни податоци.

Начин на употреба:

Ranexa таблетите треба да се голтаат цели и не смеат да се дробат, кршат или жвакаат. Можат да се земаат со или без храна.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции на лекот, кои се наведени во делот 6.1.

Тешко ренално нарушување (клиренс на креатининот $< 30\text{ml/min}$), (видете во деловите 4.2 и 5.2).

Умерено до тешко хепатално нарушување (видете во деловите 4.2 и 5.2).

Истовремена употреба на потентни CYP3A4 инхибитори (пр. интраконазол, кетокеназол, вориконазол, посаконазол, инхибитори на ХИВ протеазите, кларитромицин, телитромицин, нафазодон), (видете во деловите 4.2 и 4.5).

Истовремена употреба на антиаритмици од класата Ia (пр. кинидин) или од класата III (пр. дофетилид, соталол) освен амиодарон.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на предпазливост при употребата



Се препорачува предпазливост при препишувањето на лекот или при титрирањето на дозата на ранолозинот кај пациенти кај кои се очекува зголемена чувствителност:

- Истовремена употреба на умерени CYP3A4 инхибитори. (видете во деловите 4.2 и 4.5).
- Истовремена употреба на P-гп.инхибитори.(видете во деловите 4.2 и 4.5).
- Умерена инсуфициенција на црниот дроб (видете во деловите 4.2 и 4.5).
- Блага до умерена ренална инсуфициенција (клиренс на креатининот 30–80ml/min), (видете во деловите 4.2, 4.8 и 5.2).
- Постари пациенти (видете во деловите 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти со мала телесна тежина.(≤ 60 kg.). (видете во деловите 4.2, 4.8 и 5.2)
- Пациентите со умерена до тешка CHF (NYHA класа III–IV) (видете во деловите 4.2 и 5.2).

Се очекува зголемена чувствителност кај пациентите кои имаат комбинација од овие фактори. Постои голема веројатноста дека ќе се појават несакани дејства кои зависат од големината на употребената доза. Ако лекот Ranexa се употребува кај пациенти кои имаат комбинација од повеќе од овие фактори, пациентите треба почесто да се набљудуваат за појава на несакани дејства и по потреба дозата да се намали или да се прекине терапијата.

Ризикот од зголемената изложеност кој резултира со несакани дејства во овие различни подгрупи на пациенти е поголем кај оние кај кои не постои CYP2D6 активност (бавен метаболизам-ПМ) отколку кај субјекти со CYP2D6 капацитет за метаболизам.(видете во делот 5.2.). Горе наведените мерки на претпазливост се темелат на постојниот ризик кај пациенти со бавен метаболизам (CYP2D6 PM) и потребни се во случаите кога не е познат статусот на CYP2D6.

Потребата од претпазливост е помала кај пациенти со брз метаболизам (CYP2D6 EM). Ако е одреден статусот на ензимите CYP2D6 кај пациентите (пр. генотипизација) или одпорано се знае дека пациентот има бавен метаболизам (CYP2D6 EM), лекот Ranexa може да се дава со внимание на таквите пациенти кои имаат комбинација од горе наведените ризик фактори.

Продолжен QT интервал: Ранолозин го блокира IKr и го пролонгира QTc интервалот на дозно – зависен начин. Анализата на популацијата со комбинирани податоци од пациентите и здравите доброволци, покажала дека односот на концентрацијата-QTc бил проценет на 2,4 msec по 1000 ng/мл, што е приближно еднакво на зголемување од 2 до 7 msec над плазмениот концентрациски опсег на ранолозинот од 500 до 1000 mg.два пати дневно. Затоа се препорачува посебно внимание кога лекот се употребува кај пациенти со историја на конгенитален или со семејна историја на синдром на долг QT, кај пациенти со познат продолжен QT интервал, и кај пациенти кои примале лекови кои влијаат на QTc интервалот. (видете 4.5).

Интеракции со други лекови: Истовремената употреба со индуктори на ензимите CYP3A4 доведува до намалена ефикасност на лекот. Лекот Ranexa не треба да се дава кај пациенти кои земаат CYP3A4 индуктори (пр. рифампицин, фенитоин, фенорбарбитон, карбамазепин и лекови кои содржуваат кантарион).(видете 4.5.).

Ренална инсуфициенција: Функцијата на бубрегот се намалува со годините и затоа е важно редовно да се контролира нивната функција во текот на терапијата со ранолозинот. (видете во деловите 4.2, 4.3, 4.8 и 5.2).



Натриум: Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на една таблета со продолжено ослободување, што значи дека се практично „без натриум“

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ефекти на другите лекови на ранолазинот.

СYP3A4 или P-гп инхибиторите: Ранолазинот е супстрат на ензимите цитохром СYP3A4. Инхибиторите на ензимот СYP3A4 ја зголемуваат концентрацијата на ранолазинот во плазмата. Можноста од дозно зависни несакани ефекти(пр.мачнина,вртоглавица) исто така можат да се зголемат со зголемување на концентрацијата во плазмата.Истовремената употреба на 200mg. кетокеназол два пати на ден ја зголемува вкупната концентрација на ранолазинот во плазмата од 3,0 до 3,9 пати во текот на терапијата со ранолазинот. Комбинацијата на ранолазинот со потентните инхибитори на ензимот СYP3A4 (пр. итраконазол, кетокеназол, вориконазол, посаконазол, инхибитори на ХИВ-протеазите, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) е контраиндицирано (видете во делот 4.3). Сокот од грејпфрутот исто така е потентен инхибитор на ензимот СYP3A4.

Дилтиаземот (180 до 360mg.еднаш дневно), е умерено потентен инхибитор на ензимот СYP3A4, доведува до дозно-зависно зголемување на просечната концентрација во рамномерно ниво на ранолазинот во плазмата 1,5 до 2,4 пати. Се препорачува внимателно прилагодување на дозата од лекот Ranexa кај пациенти кои користат дилтиазем или други умерено потентни инхибитори на ензимот СYP3A4 (пр. еритромицин, флуконазол). Можеби ќе биде потребно да се намали дозата на лекот Ranexa (видете во деловите 4.2 и 4.4).

Ранолазинот е супстрат на P-гп. Инхибиторите на ензимот P-гп (пр.циклоспорин, верапамил) ја зголемуваат концентрацијата на ранолазинот во плазмата. Верапамилот (120mg.три пати на ден) ја зголемува рамнотежната концентрација на ранолазинот во плазмата за 2.2 пати. Се препорачува внимателно прилагодување на дозата на лекот Ranexa кај пациентите кои употребуваат инхибитори на ензимот P-гп. Можеби ќе биде потребно да се намали дозата на лекот Ranexa (видете во деловите 4.2 и 4.4).

СYP3A4 индуктори: Рифампицинот (600mgеднаш дневно) ја намалува рамнотежната концентрација на ранолазинот во плазмата за околу 95%. Започнување на терапијата со лекот Ranexa треба да се избегнува во текот на терапијата со индукторите на ензимот СYP3A4 (пр. рифампицин, фенитоин, фенобарбитон, карбамазепин, кантарион) (видете во делот 4.4).

СYP2D6 инхибитори: Ранолазинот делумно се метаболизира преку ензимот СYP2D6. Затоа инхибиторите на овој ензим можат да ја зголемат концентрацијата на ранолазинот во плазмата. Потентните инхибитори на ензимот СYP2D6 пароксетин, при доза од 20mg еднаш на ден, ја зголемува рамнотежната концентрација на ранолазинот во плазмата во доза од 1000 mg.два пати на ден за одприлика 1,2 пати. Не е потребно да се прилагодува дозата. Кај доза од 500mg.два пати на ден, истовремената употреба на потентниот инхибитор на ензимот СYP2D6 може да резултира со зголемување на вкупната концентрација на ранолазинот во плазмата за околу 62%.

Влијание на ранолазинот на други лекови

Ранолазинот е умерен до потентен инхибитор на ензимот P-гп и благ инхибитор на ензимот СYP3A4 и може да ја зголеми концентрацијата на ензимот P-гп или ензимскиот СYP3A4 супстрат во плазмата. Може да се зголеми дистрибуцијата во ткивата на лековите кои се

пренесуваат преку ензимот Р-гп.

Може да е потребно прилагодување на дозата кај осетливи супстрат ензими CYP3A4 (на пр. симвастатин, ловастатин) и супстрати на ензимот CYP3A4 кои имаат мала терапевска ширина (пр. циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус) затоа што лекот Ranexa може да ја зголеми концентрацијата на овие лекови во плазмата.

Достапните податоци укажуваат дека ранолазинот е благ инхибитор на CYP2D6. Лекот Ranexa од 750mg два пати на ден ја зголемува концентрацијата на метопролол во плазмата за 1,8 пати. Затоа ефектот на метопрололот или на другите супстрати на ензимот CYP2D6 (пр. пропafenон и флекаинид или во мала мерка трицикличните антидепресиви и антипсихотиците) можат да се зголемат со истовремена употреба на лекот Ranexa, па затоа е потребно да се намали дозата на овие лекови.

Не е проценета потенцијалната инхибиција на ензимот CYP2B6. Се препорачува внимание во текот на истовремена употреба со супстратите на ензимот CYP2B6 (пр. бупропион, ефавиренз, циклофосфамид).

Дигоксин: При истовремена употребана лекот Ranexa и дигоксимот, забележано е зголемување на концентрацијата на дигоксинот во плазмата во просек за 1,5 пати. Затоа нивото на дигитоксинот треба да се следи во текот на воведувањето и прекинувањето на терапијата со лекот Ranexa.

Симвастатин: Метаболизмот и клиренсот на симвастатинот многу зависи од ензимот CYP3A4. Лекот Ranexa 1000mg два пати дневно ја зголемува концентрацијата на симвастатин лактонот, симвастатинската киселина за околу 2 пати. Појавата на рабдомиолиза се доведува во врска со високите дози на симвастатин. По ставање на лекот во промет, забележани се случаи на рабдомиолиза кај пациенти кои добивале истовремено и Ranexa и симвастатин. Кај пациенти кои земаат било која доза Ranexa, треба да ја ограничат дозата на симвастатин на 20mg еднаш дневно.

Атровастатин: Лекот Ranexa 1000 mg два пати дневно, ја зголемува максималната концентрација во плазмата (C_{max}), како и AUC на атровастатин 80 mg еднаш дневно, за околу 1.4 и 1.3 пати, и ја менува максималната концентрација во плазмата (C_{max}) како и AUC на метаболитите на атровастатинот за помалку од 35%. Кога се зема Ranexa треба да се земе во предвид ограничување на дозата на атровастатин и клиничкото следење на пациентот.

Кога се зема Ranexa треба да се земе во предвид ограничување на дозата на другите статини кои се метаболизираат со CYP3A4 ензими (пр. ловастатин).

Тарколимус, циклоспорин, сиролимус, еверолимус: По употребата на ранолазин во плазмата кај пациенти забележани се зголемувања на концентрацијата на тарколимусот, CYP3A4 супстрат. Кога се дават истовремено Ranexa и тарколимус, се препорачува следење на нивото на тарколимус во крвта и соодветно прилагодување на дозата на тарколимусот. Истото се препорачува и за другите супстрати на ензимот CYP3A4 кои имаат мала терапевска ширина (пр. циклоспорин, сиролимус, еверолимус).

Лекови кои се транспортираат преку транспортери на органските катјони – 2 (organic cationic transporter, OCT2): Количината на метформин (1000 mg два пати на ден) во плазмата се зголемува за 1.4 и 1.8 пати кај пациенти кои имаат дијабетес мелитус тип 2 а кои истовремено примаат и Ranexa 500mg и 1000mg два пати дневно, соодветно. Влијанието врз изложеноста на

другите ОСТ 2 супстрати , вклучително и пиндолол и варениклин, но не само нив, може да бидат со сличен степен.

Постои теоретски ризик дека истовремена терапија со ранолазин и други лекови кои го продолжуваат QTc интервалот може да ја зголеми фармакодинамската интеракција и да го зголеми ризикот од вентрикуларни аритмии. Пример за такви лекови претставуваат одредени антихистаминици (пр. терфенадин, астемизол, мизоластин), одредени антиаритмици (пр. кинидин, дизопирамид, прокаинамид), еритромицин и трициклични антидепресиви (пр. имипрамин, доксефин, амитриптилин).

4.6. Бременост и доење, плодност

Бременост: Има лимитирани податоци за употребата на ранолазинот кај бремени жени. Студиите на животни покажале ембриотоксичност.

Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето. Доколку не е навистина неопходно, лекот Ranexa не треба да се користи во текот на бременоста.

Доење: Не е познато дали ранозалинот се излучува во мајчиното млеко. Расположивите фармакодинамски / токсиколошки податоци кај стаорците покажале екскреција на ранолазинот во мајчиното млеко (за подетални информации видете во делот 5.3). Ризикот по доенчето не може да се исклучи. Лекот Ranexa не треба да се употребува во текот на доењето.

Плодност: Студиите на репродуктивната токсичност кај животни не покажала влијание врз плодноста (видете во делот 5.3). Влијанието на ранолазин на плодноста кај луѓето е непознато.

4.7. Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени студии за влијанието на лекот Ranexa врз способноста за возење и ракување со машини. Ranexa може да предизвика вртоглавица и заматен вид, диплопија, состојба на конфузија, нарушување на координацијата и халуцинации (видете во делот 4.8), што може да влијае врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства кај пациентите кои го употребуваат лекот Ranexa се генерално благи или умерени и се појавуваат најчесто во првите две недели од терапијата. Следните несакани дејства биле пријавени во текот на Фаза 3 од програмата за клиничкиот развој на лекот, која вклучувала вкупно 1030 пациенти кои имале хронична ангина и кои го употребувале лекот Ranexa

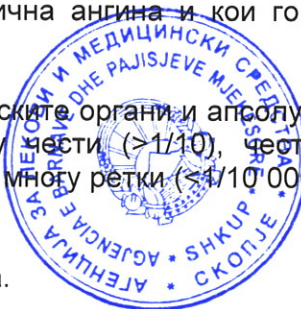
Несаканите дејства се класифицирани према системските органи и апсолутната зачестеност на нивното појавување према следниот начин: многу чести ($>1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $1/10$), повремени ($>1/1000 < 1/100$), ретки ($>1/10000 < 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$).

Нарушувања на метаболизмот и исхраната:

Повремени: анорексија, намален апетит, дехидрација.

Ретки: хипонатремија

Психијатриски нарушувања:



Повремени: анксиозност, инсомнија, конфузна состојба, халуцинации

Ретки: дезорентација

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: вртоглавица, главоболка.

Повремени: летаргија, синкопа, хипоестезија, поспаност, тремор, постурална вртоглавица, парестезија

Ретки: амнезија, намалено ниво на свеста, губиток на свеста, нарушување на координацијата, нарушување на одот, паросмија (нарушување на сетилото за мирис).

Непознато: миоклонус

Нарушувања на очите и видот:

Повремени: заматен вид, нарушување на видот, диплопија

Нарушувања на увото и лавиринтот:

Повремени: вертиго и тинитус.

Ретки: нарушен слух.

Васкуларни нарушувања:

Повремени: бранови на врелина и хипотензија.

Ретки: ладни екстремитети и ортостатска хипотензија.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:

Повремени: диспнеа, кашлање и епистакса.

Ретки: стегане во грлото.

Гастроинтестинални нарушувања:

Чести: констипација, повраќање, мачнина.

Повремени: болка во стомакот, сува уста, диспепсија, флатуленција, непријатност во стомакот.

Ретки: панкреатитис, ерозивен дуоденитис, орална хипоестезија.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Повремени: пруритус, хиперхидроза.

Ретки: ангиоедем, алергиски дерматитис, уртикарија, ладна пот, осип.

Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските:

Повремени: болки во екстремитетите, грчеви во мускулите, отекување на зглобовите, слабост во мускулите.

Ренални и уринарни нарушувања :

Повремени: дисурија, хематурија, хроматурија

Ретки: акутна ренална инсуфициенција, уринарна ретенција

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите:

Ретки: еректилна дисфункција.

Општи и нарушувања на местото на употреба.

Чести: астенија.

Повремени: замор, периферен едем.



Лабораториски испитувања:

Повремени: зголемена вредност на кеатинот во квта, зголемена вредност на уреата во крвта, продолжен корегирани QT, интервал, зголемен број на тромбоцити или леукоцити, губиток на телесната маса.

Ретки: зголемени вредности на ензимите на црниот дроб.

Профилот на несакани дејства генерално бил сличен во MERLIN-TIMI 36 студијата. Во оваа долготрајна студија, пријавена е и акутна инсуфициенција на бубрезите со инциденца помала од 1% во групата која примала плацебо и во групата која примала ранолозин. Проценките кај пациенти за кои се смета дека се со поголем ризик од појава на несакани дејства при терапија со други антиангинални лекови, (пр. пациенти со дијабетес, срцева инсуфициенција од класа I и II, или обструктивно заболување на дишните патишта) потврдиле дека овие состојби не се поврзани со клинички значајно зголемување на појавата на несакани дејства.

Зголемување на инцидентата на несакани дејства забележана е кај група на пациенти кои се лекувани со раназолин во клиничката студија RIVER-PCI (видете дел 5.1) каде пациентите со некомплетна ревакуларизација по PCI примиле ранолозин до 1000 mg двапати дневно или плацебо за време на приближно 70 недели. Во оваа студија, ималоповисока стапка на извештаи за конгестивна срцева инсуфициенција во групата на терапија со ранолозин (2,2% наспроти 1,0% на плацебо). Транзиторниот исхемичен напад исто така се појавувал почесто кај пациенти третирани со ранолозин 1000 mg двапати дневно во споредба со оние на плацебо (1.0% наспроти 0.2%); додека, инцидентата на мозочен удар била слична кај двете групи (ранолозин 1,7% наспроти плацебо 1,5%).

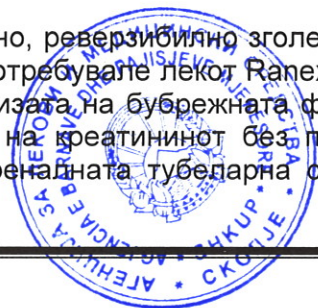
Постари пациенти, пациенти со ренална инсуфициенција, пациенти со мала телесна тежина:

Генерално, несаканите дејства се појавуваат почесто кај постари лица и лица со ренална инсуфициенција. Сепак, видовите на несакани дејства во оваа подгрупа биле слични како оние кај општата популација. Од најчесто пријавуваните несакани дејства, следниве биле пријавувани најчесто со употреба на лекот Ranexa (плацебо-коригирана фреквенца) кај постарите пациенти (≥ 75 години) отколку кај помладите пациенти (< 75 години): констипација (8% во однос на 5%), мачнина (6% во однос на 3%), хипотензија (5% во однос на 1%) и повраќање (4% наспроти 1%).

Кај пациентите со благо до умерено ренална инсуфициенција (клиренс на креатинин ≥ 30 –80 ml/min) во споредба со лицата со нормална ренална функција (клиренс на креатинин > 80 ml/min), најчесто пријавени несакани дејства со плацебо-коригирана фреквенција биле: констипација (8% наспроти 4%), вртоглавица (7% наспроти 5%) и мачнина (4% наспроти 2%).

Генерално, видот и зачестеноста од несаканите дејства забележани кај пациентите со мала телесна тежина (до 60 kg) биле слични како кај пациентите со поголема телесна тежина (> 60 kg.). Меѓутоа плацебо-коригираната фреквенција на следните чести несакани дејства била поголема кај пациентите со помала телесна тежина во споредба со пациентите со поголема телесна тежина: мачнина (14% наспроти 2%), повраќање (6% наспроти 1%) и хипотензија (4% наспроти 2%).

Лабораториски анализи: Утврдено е мало, клинички безначајно, реверзибилно зголемување на креатининот во серумот кај здрави лица и пациенти кои го употребувале лекот Ranexa. Немало појава на ренална токсичност поврзана со овие наоди. Анализата на бубрежната функција кај здравите доброволци покажала намалување на клиренсот на креатининот без промена во гломеруларната филтрација во склад со инхибицијата на реналната тубеларна секреција на



креатининот.

Известување за несакани дејства

По добивање на одобрение за ставање на лекот во промет, значајно е да се пријават сомнителните несакани дејства по одобрувањето на лекот. Тоа овозможува континуирано следење на односот бенефит / ризик на лекот. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Во студиите за толеранција на високи дози на лекот, дадени орално кај пациенти со ангина, со зголемување на дозата се зголемила и инциденцата на несакани дејства :вртоглавица, мачнина и повраќање. Освен овие несакани дејства, во студија со здрави доброволци кај кои се давала голема доза на лекот интравенски, забележана е и појава на диплопија, летаргија и синкопа. Во случај на педозирање, пациентот треба внимателно да се следи, а терапијата треба да биде симптоматска и супоративна.

Околу 62% од ранолазинот се врзува за протеините во плазмата и затоа малку е веројатно дека лекот може во целост да се елиминира со хемодијализа.

Во постмаркетиншкото искуство, имало извештаи за намерно предозирање со Ranexa самостојно или во комбинација со други лекови со фатален исход.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски податоци

Фармакотераписка група:

Останати лекови во терапија на болестите на срцето

АТС код: C01EB18

Механизам на дејство: механизмот на дејство на ранолазинот е воглавно непознат. Ранолазинот веројатно има некои антиангинални ефекти благодарение на инхибицијата на доцните натриумски струи во клетките на срцето. Ова јао намалува меѓуклеточната акумулација на натриумот и последично на тоа го намалува меѓуклеточното преоптоварување со калциум. Ранолазинот, со своето делување на инхибицијата на доцните натриумски струи, се смета дека го намалува меѓуклеточниот јонски дисбаланс во текот на исхемијата. Ваквото намалување на клеточното преоптоварување со калциум ја подобрува релаксацијата на миокардот и така ја намалува дијастолната убоченост на левата комора. Клинички доказ за инхибицијата на доцните натриумски струи од страна на ранолазинот е обезбеден преку значителното скратување на QTc интервалот и подобрувањето на дијастолната релаксација прикажани во отвоената студија на 5 пациенти со синдром на долг QT (LQTS со SCN5A ΔKPQ мутација на генот).

Овие ефекти не зависат од промените во срцевиот ритам, крвниот притисок или



вазодилатацијата.

Фармакодинамски ефекти

Хемодинамски ефекти: во контролирани клинички студии, забележано е минимално намалување на средната срцева фреквенција (< 2 одчукувања во минута) и средниот систолен крвен притисок (< 3 mm Hg) кај пациенти кои примале само ранолозин или ранолозин во комбинација со други антиангинални лекови.

Електрокардиографски ефект: забележано е зголемување на QTc интервалот поврзано со дозата и концентрацијата во плазмата (околу 6 msec при доза од 1000mg, два пати дневно), намалување на амплитудите на Т-бранот и во некои случаи засечени Т бранови, кај пациенти кои го примале лекот Ranexa. Се верува дека овие ефекти на ранолозинот врз површинскиот електрокардиограм се резултат на инхибицијата на брзо-исправливата калиумова струја, која го продолжува потенцијалот на вентрикуларното делување и инхибицијата на доцната натриумска струја која го скратува потенцијалот на вентрикуларното делување. Популациската анализа од комбинирани податоци од 1038 пациенти и здрави доброволци покажува средно зголемување на основните вредности на QTc од 2,4 msec. на 1000 ng/ml. концентрација на ранолозинот во плазмата. Оваа вредност е во согласност со податоците од пилот клиничките студии каде средните промени во однос на основните вредности на QTcF (Фридерикова корекциска формула) со доза од 500 и 750mg. два пати на ден изнесувале 1.9 односно 4.9 msec, соодветно. Разликата е поголема кај пациентите со клинички изразено хепатално нарушување.

Во големите студии, исходот од (MERLIN-TIMI 36) на 6560 пациенти со UA/NSTEMI ACS, немало разлика помеѓу лекот Ranexa и плацебото по прашањето за морталитетот од сите причини (релативен ризик на ранолозинот : плацебо е 0.99), неочекувана кардијална смрт (релативен ризик на ранолозинот : плацебо 0,87) или зачестеност на симптоматските документиран аритмии, (3,0% наспроти 3,1%).

Не се забележани проаритмиски ефекти кај 3162 пациенти кој го примале лекот Ranexa врз основа на седумдневниот надзор со Холтер во MERLIN-TIMI 36 студијата. Инциденцата на аритмија била значително пониска кај пациентите кои го користеле лекот Ranexa (80%) во однос на плацебото (87%), вклучувајќи вентрикуларна тахикардија ≥ 8 одчукувања (5% во однос на 8%).

Клиничка ефикасност и безбедност: клиничките студии покажале ефикасност и сигурност на лекот Ranexa во лекувањето на пациентите со хронична ангина, било како монотерапија или кога ефектот од другите антиангинални лекови бил под оптималната вредност.

Во пилот студијата, CARISA, Ranexa бил додаден на терапијата со атенолол во доза од 50mg. еднаш дневно, со амлодипин во доза од 5mg. еднаш дневно или со дилтиаземот во доза од 180mg. еднаш дневно. 823 пациенти (23% жени) биле рандомизирани да го употребуваат лекот Ranexa во доза од 750mg. два пати во денот во текот на 12 недели, 1000mg, два пати дневно или плацебо. Лекот Ranexa покажал поголема ефикасност во споредба со плацебото, во период од 12 недели, кога е употребен како дополнителна терапија. Меѓутоа, немало разлика помеѓу двете дози (24 секунди во споредба со плацебото; $p < 0,03$).

Лекот Ranexa значително го намалил неделниот број на ангинозни напади и употребата на брзо делувачкиот нитроглицерин во споредба со плацебото. Не се појавила толеранција на ранолозинот во текот на терапијата и не дошло до зголемување на ангинозните напади по наглиот прекин на терапијата. Подобрувањето во времетраењето на вежбањето кај жените

изнесувало 33% од подобрувањето кај мажите при доза од 1000mg два пати во денот. Сепак, мажите и жените имале слично намалување на зачестеноста на нападите на ангина и употребата на нитроглицерин. Имајќи ги во предвид дозната зависност на несаканите дејства и сличната ефикасност со употребата на дозите од 750 и 1000mg два пати дневно, се препорачува максимална дневна доза од 750mg два пати на ден.

Во другата студија, ERICA, лекот Ranexa е додаден кон терапијата со амлодипин во доза од 10mg еднаш дневно (максимална означена доза). 565 пациенти се рандомизирани да примаат почетна доза од лекот Ranexa од 500mg два пати дневно или плацебо во текот на една недела, по која следи шест неделна терапија со лекот Ranexa во доза од 1000mg два пати дневно или плацебо со истовремена употреба на амлодипин во доза од 10mg еднаш дневно. Дополнително, 45% од популацијата вклучена во студијата употребувала и нитрати со продолжено дејство. Лекот Ranexa довел до значително неделно намалување на бројот на нападите од ангина ($p = 0,028$) и на користењето на нитроглицерин со кратко дејство ($p = 0,014$) во споредба со плацебото. И просечниот број на напади од ангина и употребата на таблетите нитроглицерин биле намалени за приближно по еден неделно.

Во главната студија за одредување на дозата, MARISA, лекот ранолазин е употребуван како монотерапија. Рандомизирани се 191 пациенти да примаат од лекот Ranexa во доза од 500mg два пати дневно, 1000mg два пати дневно, 1500mg два пати дневно и соодветна доза на плацебо, секој во текот на една недела, вкрстено. Лекот Ranexa бил значително супериорен во однос на плацебото во однос на пролонгирањето на времето на вежбање, на времето до појавата на ангината и на времето до депресија на ST сегментот од 1mm кај сите испитувани дози, со забележаниот однос доза-одговор. Продолжувањето на времето на вежбање било статистички значајно во однос на плацебото за сите три дози ранолазин, од 24 секунди при доза од 500mg, два пати дневно, до 46 секунди при доза од 1500mg два пати дневно, утврдено со дозозависниот одговор. Во оваа студија, времето на вежбање било најдолго кај групата која земала доза од 1500mg, меѓутоа, постоело непропорционално зголемување на несаканите дејства, па дозата од 1500mg не е проучувана понатаму.

Во големата студија за исходот (MERLIN-TIMI 36) на 6560 пациенти со UA/NSTEMI ACS, немало разлика во ризикот од морталитет од сите причини (релативниот ризик - ранолазин : плацебо е 0,99), ненадејната кардијална смрт (релативниот ризик - ранолазин : плацебо 0,87) или зачестените симптоматски документирани аритмии (3,0% во однос на 3,1%) помеѓу лекот Ranexa и плацебото кога биле додадени на стандардната медицинска терапија (вклучувајќи ги бета-блокаторите, блокаторите на калциумските канали, нитратите, антиромбоцитните лекови, лековите за намлување на мастите во крвта и АЦЕ-инхибиторите). Околу една половина од пациентите во студијата MERLIN-TIMI 36 имала историја на ангина. Резултатите покажале дека времето на вежбање било за 31 секунда подолго кај пациентите кои употребувале ранолазин во споредба со пациентите кои примале плацебо ($p = 0,002$). Seattle Angina Questionnaire прашалникот покажал значително влијание во неколку параметри, вклучувајќи ја зачестеноста на ангината ($p < 0,001$) во однос на пациентите кои примале плацебо.

Во контролираните клинички студии учествувале мал број на пациенти кои не биле од белата раса. Затоа, не може да се заклучи за ефикасноста и сигурноста на овој лек кај лица кои не се припадници на белата раса.

Во фаза 3, двојно слепа, плацебо-контролирана студија водена од настани, (event-driven) (RIVER-PCI) спроведена кај 2604 пациенти на возраст ≥ 18 години, со историја на хронична ангина и нецелосни ревакуларизација, по перкутана коронарна интервенција (PCI), на кои дозата постепено им се зголемувала до 1000 mg два пати на ден (не-одобрено дозирање во

одобрениот SPC). Не се појавила значајна разлика во комплексниот примарен параметар на следење на резултатите (времето до првата појава на реваскуларизација поради исхемија или хоспитализација поради исхемија без реваскуларизација) во групата на ранолазин (26,2%) во споредба со плацебо групата (28,3%), hazard ratio 0.95, 95% CI 0.82-1.10 $p = 0.48$. Ризикот од смртност од сите причини, кардиоваскуларна смрт или поголеми кардиоваскуларни несакани дејства (major adverse cardiovascular events, MACE) и хоспитализации поради срцева инсуфициенција е слична меѓу испитуваните групи во вкупното население; сепак, MACE се почесто пријавени кај пациенти ≥ 75 години третирани со ранолазин наспроти плацебо (17,0% наспроти 11,3%); покрај тоа имало нумеричко зголемување на сите причини за смртност кај пациентите ≥ 75 години (9,2% наспроти 5,1%, $p = 0.074$).

5.2 Фармакокинетски податоци

Максималните концентрации во плазмата (C_{max}) по оралната апликација на лекот Ranexa воглавно се забележани во период помеѓу 2 и 6 часа. Рамнотежната концентрација се постигнува во рок од 3 дена кај режимот на дозирање два пати на ден.

Апсорпција: средната апсолутна биорасположивост на ранолазинот по оралната употреба на ранолазин таблетата со моментно ослободување се движела од 35–50%, со голема интериндивидуална. Изложеноста на лекот Ranexa се зголемува повеќе од пропорционално со дозата. Добиенобила 2,5 до 3 пати зголемено AUC при зголемување на дозата од 500mg на 1000 mg, два пати во денот. Во фармакокинетската студија со здрави доброволци, рамнотежната концентрација C_{max} во просек изнесувала 1770 (SD 1040) ng/ml, рамнотежната концентрација на вкупниот лек во крвта во периодот помеѓу дозирањата (AUC_{0-12}) во просек изнесувала 13 700 (SD 8290) ng x h/ml по доза од 500mg два пати на ден. Храната не влијае на стапката и обемот на апсорпцијата на ранолазинот.

Дистрибуција: Околу 62% од ранолазинот се врзува за протеините во плазмата, воглавно за алфа-1 киселински гликопротеин и послабо за албуминот. Средниот волумен на дистрибуција во рамнотежната состојба (V_{ss}) изнесува 180 l.

Елиминација: Лекот Ранолазин воглавно се елиминира преку метаболизмот. Помалку од 5% од дозата се излучува во непроменет облик преку урината и изметот. По орална употреба на една доза од 500mg, [14 C]-ранолазин кај здрави субјекти, 73% од радиоактивност е пронајден во урината и 25% во изметот.

Клиренсот на ранолазинот е дозно-зависен и се намалува со зголемување на дозата. Полувремето на елиминација е 2-3 часа по интравенската апликација. Вкупното полувреме на елиминација во рамнотежна состојба по оралната апликација е околу 7 часа поради лимитираноста на елиминацијата од брзината на апсорпција.

Биотрансформација: Ранолазинот има брз и опсежен метаболизам. Кај здрави, млади, возрасни лица на Ранолазинот отпаѓа околу 13% од радиоактивноста во плазмата по еднократна орална доза од 500 mg [14 C]-ранолазин. Идентификувани се голем број метаболити во хуманата плазма (47 метаболити), во урината (>100 метаболити), во изметот (25 метаболити). Идентификувани се 14 примарни патишта на метаболизација од кои најважни се О-деметилација и N-деалкилација. *In vitro* студиите со хумани хепатални микrozоми индицираат дека ранолазинот воглавно се метаболизира преку CYP3A4, но и преку CYP2D6. Кај доза од 500mg два пати на ден, оние на кои им недостасувала CYP2D6 активност (слаби

метаболизатори - PM) имале 62% поголема вкупна концентрација на лекот во крвта во однос на оние лица со добар метаболички капацитет на ензимот CYP2D6 (добри метаболизатори - EM). Соодветната разлика кај дозата од 1000mg два пати на ден, изнесувала 25%.

Посебни популации:

Оценувано е влијанието на различни фактори врз фармакокинетиката на ранолазинот во текот на фармакокинетските проценки кај 928 пациенти со ангина и здрави лица.

Пол: Полот нема клинички релевантно влијание на фармакокинетските параметри.

Постари пациенти: Самата возраст нема клинички релевантно влијание на фармакокинетските параметри. Меѓутоа, кај постари лица постои можност од поголема изложеност на ранолазинот поради намалената ренална функција, поврзано со нивната возраст.

Телесна тежина: Во споредба со лицата кои имале 70 kg проценето е дека кај лицата кои имале 40 kg, изложеноста на лекот била околу 1.4 пати поголема.

CHF: пациентите со CHF NYHA класа III и IV имале околу 1,3 пати поголема концентрација на лекот во плазмата.

Ренално нарушување: Во студиите кои го оценувале влијанието на бубрежната функција врз фармакокинетиката на ранолазинот, вкупната количина на лекот во крвта, била во просек 1,7 до 2 пати поголема кај лицата со благо, умерено и тешко ренално нарушување во споредба со лицата со нормална ренална функција. Постоела голема интериндивидуална разлика во AUC помеѓу субјектите со ренално нарушување. AUC на метаболитите се зголемувала со намалувањето на реналната функција. AUC на еден фармаколошки активен метаболит на ранолазинот била зголемена 5 пати кај пациентите со тешко ренално нарушување.

Во популациската фармакокинетска анализа, проценето е дека изложеноста на ранолазин кај лицата со умерено ренално нарушување (клиренс на креатинот 40ml/min) била 1,2 пати поголема. Кај пациенти со тешко ренално нарушување (клиренс на креатинот 10-30ml/min), проценето е дека изложеноста на ранолазин била 1.3 до 1.8 пати поголема.

Не е проценувано влијанието на дијализата на фармакокинетиката на ранолазинот.

Хепатално нарушување: проценувана е фармакокинетиката на ранолазинот кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување. Не постојат податоци за пациенти со тешко хепатално нарушување. AUC на лекот ранолазин не била променета кај пациенти со благо хепатално нарушување, но се зголемила за 1.8 пати кај пациенти со умерено хепатално нарушување. Продолжувањето на QT-интервалот било поизразено кај овие пациенти.

Педијатриска популација: не се проучувани фармакокинетските параметри на ранолазинот кај педијатриската популација (под 18 години).

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Несакани дејства кои не биле утврдени во клиничките студии, но биле утврдени во студиите кај животни со слична клиничка изложеност се: ранолазинот бил поврзан со појавата на конвулзии и зголемен морталитет кај стаорци и кучиња со концентрација во плазмата за 3 пати поголема од препорачаната максимална клиничка доза.

Студиите за хронична токсичност кај стаорците, индицирале дека третманот бил поврзан со адренални промени при изложеност малку поголеми од оние забележани кај клиничките пациенти. Овој ефект е поврзан со зголемената на концентрација на холестерол во плазмата. Не се идентификувани слични промени кај луѓето. Не е забележано влијание врз адрено-кортикалната оска кај луѓето.

Во долготрајните студии на карциногеност при дози на ранолазин до 50 mg/kg/на ден (150mg./m² /ден) кај глвци и 150mg/kg/ден (900mg/m² /дневно) кај стаорци, не е утврдено релевантно зголемување на инциденцата на било каков тумор. Овие дози се еднакви на дозите од 0.1 односно 0.8 пати од максимално препорачаните дози за луѓе од 2 gr. на mg/m² и преставуваат максимално толерирани дози кај овие врсти.

Кај машките и женските стаорци, оралната администрација на ранолазин која предизвикала изложеност (AUC) 3,6 пати или 6,6 пати поголема од очекуваната кај луѓето, соодветно, немала ефект врз плодноста.

Биле спроведени студии за ембриофетална токсичност кај стаорци и зајаци: не биле забележани никакви ефекти кај фетусите на зајаци кога мајките биле изложени на плазмени нивоа (AUC) на ранолазин слични на очекуваните нивоа кај луѓето. Кај стаорците, не се забележани ефекти кај фетусите кога мајките биле изложени на 2 пати поголеми нивоа (AUC) од очекуваните кај луѓето, додека при изложеност на мајките од 7,5 пати од оние добиени кај луѓето забележани биле намалена тежина на фетусот и намалена осификација. Постнаталната смртност на младенчињата не била регистрирана кога изложеноста на доилките била 1,3 пати поголема отколку очекуваната кај луѓе, додека при 3 пати поголема изложеност била забележана постнатална смртност, истовремено со докази за излучување на ранолазин од млеко кај стаорците. Не биле забележани негативни ефекти врз новородените стаорци при нивоа на изложеност слични на оние забележани кај луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на помошни супстанции

Ексципиенти во сите таблети на ранозалин со продолжено ослободување

Карнауба восок
Хипромелоза
Магнезиум стеарат
Метакрилна киселина-етилакрилат кополимер (1:1)
Целулоза микрокристална
Натриум-хидроксид
Титан-диоксид

Дополнителни ексципиенти за 375mg таблета

Макрогол
Полисорбат 80
Боја сина #2 / Indigo Carmine Aluminium Lake (E132).

6.2. Инкомпатибилност

Не е познато.

6.3. Рок на употреба

5 години

6.4. Посебни препораки за чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5. Пакување

PVC/PVDC/Al блистер кој содржи 20 таблети со продолжено ослободување.

Секоја кутија содржи 3 блистери со по 20 таблети со продолжено ослободување (60 таблети со продолжено ослободување).

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување на производот

Секој неискористен лек или отпаден материјал по неговото користење треба да се отстрани, во согласност со важечките прописи..

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Берлин-Хеми/А.Менарини Македонија ДООЕЛ Скопје

Ул. Методија Шаторов Шарло бр.1/2-15 Скопје - Кисела Вода 1000 Скопје, Р. С. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Ranexa, 375mg. ранолазин x 60 таблети со подолжено ослободување

Број на решението: 11-5001/2

Дата на решението: 25.06.2019.



9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

