

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ranolazine Umedica 375 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Ranolazine Umedica 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Ranolazine Umedica 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 375 mg ranolazinu
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 6,75 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Jedna tableta obsahuje 500 mg ranolazinu
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 9,00 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Jedna tableta obsahuje 750 mg ranolazinu
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,05 mg azobarviva Hlinitý lak tartrazinu E102 a 13,50 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Světle modré podlouhlé tablety o velikosti cca 15,00 mm x 7,20 mm s vyraženým textem RAN375 na jedné straně a hladké na druhé straně.

Žluté podlouhlé tablety o velikosti cca 16,50 mm x 8,00 mm s vyraženým textem RAN500 na jedné straně a hladké na druhé straně.

Světle zelené podlouhlé tablety o velikosti cca 19,00 mm x 9,20 mm s vyraženým textem RAN750 na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ranolazine Umedica je indikován u dospělých jako přídatná terapie pro symptomatickou léčbu pacientů se stabilní anginou pectoris, u nichž je primární léčba přípravky proti angině pectoris (např. beta-blokátory a/nebo blokátory vápníkových kanálů) nedostatečně účinná nebo ji pacient nesnáší.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Ranolazine Umedica je k dispozici ve formě 375mg, 500mg a 750mg tablet s prodlouženým uvolňováním.

Dospělí:

Doporučená počáteční dávka přípravku Ranolazine Umedica je 375 mg dvakrát denně. Po 2–4 týdnech se provádí titrace dávky na 500 mg dvakrát denně a v závislosti na pacientově odpovědi se dále titruje na doporučenou maximální dávku 750 mg dvakrát denně (viz bod 5.1).

Pokud se u pacienta vyskytnou nežádoucí příhody související s léčbou (např. závrať, nauzea nebo zvracení), může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranolazine Umedica na 500 mg nebo 375 mg dvakrát denně. Pokud příznaky po snížení dávky nevymizí, je třeba léčbu přerušit.

Konkomitantní léčba inhibitory CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp):

Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů léčených středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. diltiazemem, flukonazolem, erytromycinem) nebo inhibitory P-gp (např. verapamilem, cyklosporinem) (viz body 4.4 a 4.5).

Konkomitantní podávání silných inhibitorů CYP3A4 je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

Porucha funkce ledvin:

Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) (viz body 4.4, 4.8 a 5.2). Ranolazin je kontraindikován u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.3 a 5.2).

Poruchy funkce jater:

Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). Ranolazin je kontraindikován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Starší osoby:

Při titraci dávek u starších pacientů je třeba postupovat s obezřetností (viz bod 4.4). U starších osob může být zvýšena expozice ranolazinu vzhledem ke snížené funkci ledvin související s věkem (viz bod 5.2). Incidence nežádoucích účinků byla u starších osob vyšší (viz bod 4.8).

Nízká tělesná hmotnost:

Incidence nežádoucích účinků byla u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (≤ 60 kg) vyšší. Při titraci dávek u pacientů s nízkou tělesnou hmotností je třeba postupovat s obezřetností (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Městnavé srdeční selhání:

Při titraci dávek u pacientů se středně závažným až závažným městnavým srdečním selháním (III.–IV. třída podle klasifikace NYHA) je třeba postupovat s obezřetností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ranolazinu u dětí mladších 18 let nebyla zjišťována. Nejsou dostupná žádná data.

Způsob podání

Tablety Ranolazine Umedica se polykají celé; nedrtí se, nelámou ani nežvýkají. Lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2). Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Konkomitantní podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itrakonazolu, ketokonazolu, vorikonazolu,

posakonazolu, inhibitorů proteázy HIV, klarithromycinu, telithromycinu, nefazodonu) (viz body 4.2 a 4.5).

Konkomitantní podávání antiarytmik třídy Ia (např. chinidinu) nebo třídy III (např. dofetilidu, sotalolu) s výjimkou amiodaronu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů, u nichž se předpokládá zvýšená expozice, je třeba při předepisování a zvyšování dávky ranolazinu postupovat opatrně:

- Konkomitantní podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 (viz body 4.2 a 4.5).
- Konkomitantní podávání inhibitorů P-gp (viz body 4.2 a 4.5).
- Lehká porucha funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).
- Lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80ml/min) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Starší osoby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (≤ 60 kg) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti se středně těžkým až těžkým městnavým srdečním selháním (III.–IV. třída podle klasifikace NYHA) (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů s kombinací těchto faktorů se předpokládá další zvyšování expozice. Je pravděpodobné, že se vyskytnou nežádoucí účinky závislé na dávce. Jestliže se ranolazin používá u pacientů, u kterých se vyskytuje kombinace několika těchto faktorů, je třeba často monitorovat nežádoucí účinky, snížit dávku a přerušit léčbu, je-li třeba.

Riziko zvýšené expozice vedoucí k nežádoucím účinkům je v těchto různých podskupinách vyšší u pacientů bez aktivity CYP2D6 (slabí metabolizéři, SM) než u subjektů s metabolickou schopností CYP2D6 (extenzivní metabolizéři, EM) (viz bod 5.2). Výše uvedená bezpečnostní opatření vycházejí z rizika u pacientů typu CYP2D6 SM a jsou potřebná, pokud stav CYP2D6 není znám. U pacientů se stavem CYP2D6 EM je potřeba bezpečnostních opatření nižší. Pokud byl pacientův stav CYP2D6 stanoven jako EM (např. stanovením genotypu) nebo je z dřívějšího známo, že je EM, lze ranolazin s opatrností použít u těchto pacientů, když se u nich vyskytuje kombinace několika z výše uvedených rizikových faktorů.

Prodloužení QT:

Ranolazin blokuje IK_r a prodlužuje QT_c interval v závislosti na dávce. Populační analýza kombinovaných dat pacientů a zdravých dobrovolníků prokázala, že směrnice vztahu koncentrace v plazmě a QT_c byla odhadnuta na 2,4 ms na 1000 ng/ml, což odpovídá přibližně zvýšení 2 až 7 ms v rozmezí plazmatické koncentrace pro dávku ranolazinu 500 až 1000 mg dvakrát denně. Proto je třeba dbát opatrnosti při léčbě pacientů s anamnézou vrozeného syndromu dlouhého QT intervalu nebo s rodinnou anamnézou tohoto syndromu, pacientů se známým získaným prodloužením QT intervalu a pacientů léčených přípravky ovlivňujícími QT_c interval (viz též bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky:

Předpokládá se, že podávání společně s induktory CYP3A4 způsobí neúčinnost. Ranolazin se nemá používat u pacientů léčených induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, fenytoinem, fenobarbitalem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou) (viz bod 4.5).

Poruchy funkce ledvin:

Funkce ledvin se s věkem snižuje, a je proto důležité během léčby ranolazinem funkci ledvin pravidelně kontrolovat (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.2).

Laktóza:

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí

galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Azobarvivo E102:

Ranolazine Umedica 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje azobarvivo Hlinitý lak tartrazinu E102, které může způsobit alergické reakce.

Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na ranolazin

Inhibitory CYP3A4 nebo P-gp:

Ranolazin je substrátem cytochromu CYP3A4. Inhibitory CYP3A4 zvyšují koncentrace ranolazinu v plazmě. Možnost výskytu nežádoucích příhod závislých na dávce (např. nauzea, závratě) se může také zvyšovat při zvýšených koncentracích v plazmě. Konkomitantní léčba ketokonazolem 200 mg dvakrát denně zvýšila při léčbě ranolazinem AUC ranolazinu o trojnásobek až 3,9násobek.

Kombinace ranolazinu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. itraconazolem, ketokonazolem, vorikonazolem, posakonazolem, inhibitory proteázy HIV, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem) je kontraindikována (viz bod 4.3). Grapefruitová šťáva je také silným inhibitorem CYP3A4.

Diltiazem (180 až 360 mg jednou denně), středně silný inhibitor CYP3A4, způsobuje zvýšení průměrných koncentrací ranolazinu v ustáleném stavu v závislosti na dávce o 1,5násobek až 2,4násobek. U pacientů léčených diltiazemem a jinými středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erythromycinem, flukonazolem) se doporučuje provádět titraci dávek ranolazinu s opatrností. Může být zapotřebí snížit titraci ranolazinu (viz body 4.2 a 4.4).

Ranolazin je substrátem pro P-gp. Inhibitory P-gp (např. Cyklosporin, verapamil) zvyšují hladiny ranolazinu v plazmě. Verapamil (120 mg třikrát denně) zvyšuje koncentrace ranolazinu v ustáleném stavu o 2,2násobek. U pacientů léčených inhibitory P-gp se doporučuje provádět titraci dávek ranolazinu s opatrností. Může být zapotřebí snížit titraci ranolazinu (viz body 4.2 a 4.4).

Induktory CYP3A4:

Rifampicin (600 mg jednou denně) snižuje koncentrace ranolazinu v ustáleném stavu přibližně o 95 %. Po dobu, kdy jsou podávány induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná), je třeba se vystríhat zahájení léčby ranolazinem (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP2D6:

Ranolazin je částečně metabolizován CYP2D6; inhibitory tohoto enzymu tudíž mohou zvyšovat koncentrace ranolazinu v plazmě. Paroxetin, silný inhibitor CYP2D6, v dávce 20 mg jednou denně zvýšil koncentrace ranolazinu, podávaného v dávce 1000 mg dvakrát denně, v plazmě v ustáleném stavu v průměru o 1,2násobek. Není zapotřebí upravovat dávku. Na úrovni dávkování 500 mg dvakrát denně může podávání společně se silným inhibitorem CYP2D6 vést ke zvýšení AUC ranolazinu přibližně o 62 %.

Účinky ranolazinu na jiné léčivé přípravky:

Ranolazin je středně silný až silný inhibitor P-gp a slabý inhibitor CYP3A4 a může zvyšovat koncentrace substrátů P-gp nebo CYP3A4 v plazmě. Může dojít ke zvýšení tkáňové distribuce léčiv přenášených P-gp.

Může být požadována úprava dávkování senzitivních CYP3A4 substrátů (např. simvastatin, lovastatin) a CYP3A4 substrátů s úzkým terapeutickým rozmezím (např. cyklosporin, takrolimus,

sirolimus, everolimus), protože ranolazin může zvýšit plazmatickou koncentraci těchto léčiv.

Dostupné údaje naznačují, že ranolazin je slabý inhibitor CYP2D6. Ranolazin 750 mg podaný dvakrát denně zvyšuje plazmatické koncentrace metoprololu 1,8-krát. Expozice metoprololu nebo jiným substrátům CYP2D6 (např. propafenonu a flekainidu, nebo v menší míře tricyklickým antidepresivům a antipsychotikům) se tedy může při podávání společně s ranolazinem zvyšovat a může být zapotřebí nižších dávek těchto léčivých přípravků.

Potenciál pro inhibici CYP2B6 nebyl hodnocen. Při podávání společně se substráty CYP2B6 (např. bupropionem, efavirenzem, cyklofosfamidem) se doporučuje postupovat s obezřetností.

Digoxin:

Při společném podávání ranolazinu a digoxinu bylo hlášeno zvýšení koncentrací digoxinu v plazmě v průměru o 1,5násobek. Po zahájení a ukončení léčby ranolazinem je tedy třeba sledovat hladiny digoxinu.

Simvastatin:

Metabolismus a clearance simvastatinu do značné míry závisejí na CYP3A4. Ranolazin podávaný v dávce 1000 mg dvakrát denně zvýšil koncentrace laktonu simvastatinu, kyseliny simvastatinové v plazmě přibližně o dvojnásobek. Rhabdomyolýza je spojena s vysokými dávkami simvastatinu. Při sledování po uvedení na trh byly pozorovány případy rhabdomyolýzy u pacientů užívajících ranolazin a simvastatin. U pacientů užívajících jakoukoli dávku ranolazinu omezte dávku simvastatinu na 20 mg jednou denně.

Atorvastatin:

Ranolazin v dávce 1000 mg dvakrát denně zvýšil c_{max} a AUC atorvastatinu podávaného v dávce 80 mg jednou denně o 1,4násobek, respektive 1,3násobek, a změnila c_{max} a AUC metabolitů atorvastatinu méně než o 35 %. Při užívání ranolazinu má být zvaženo omezení dávky atorvastatinu a náležité klinické sledování. Při užívání ranolazinu může být zvaženo omezení dávek i u jiných statinů, metabolizovaných CYP3A4 (např. lovastatinu).

Takrolimus, cyklosporin, sirolimus, everolimus:

Po podání ranolazinu byla u pacientů pozorována zvýšená plazmatická koncentrace takrolimu, substrátu CYP3A4. Při současném podávání ranolazinu a takrolimu je doporučováno sledování hladin takrolimu v krvi a podle nich následné upravení dávkování takrolimu. Toto je doporučeno i pro ostatní substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. cyklosporin, sirolimus, everolimus).

Léky přenášené OCT2 (Organic Cation Transporter 2):

Expozice metforminu v plazmě (1000 mg dvakrát denně) se zvýšila 1,4krát a 1,8krát u jedinců s diabetes mellitus typu 2, pokud byl současně podáván přípravek ranolazin v dávce 500 mg, respektive 1000 mg dvakrát denně. Expozice jiným substrátům OCT2, zahrnujícím mimo jiné pindolol a vareniklin, může být ovlivněna v podobném rozsahu.

Existuje teoretické riziko, že konkomitantní léčba ranolazinem a dalšími léčivy, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc, může vyvolat farmakodynamickou interakci a zvýšit možné riziko ventrikulárních arytmií. Mezi příklady takovýchto léčiv patří určitá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin), určité přípravky pro léčbu arytmií (např. chinidin, disopyramid, prokainamid), erythromycin a tricyklická antidepresiva (např. imipramin, doxepin, amitriptylin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ranolazinu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly embryonální toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Ranolazin nemá být

během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda se ranolazin vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data prokázala u potkanů vylučování ranolazinu do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Ranolazin se nemá používat během kojení.

Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech nenaznačily nežádoucí účinky na plodnost (viz bod 5.3). Účinek ranolazinu na plodnost u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky ranolazinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Ranolazin může způsobovat závratě, rozostřené vidění, dvojité vidění, stavy zmatenosti, poruchy koordinace a halucinace (viz bod 4.8), což může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky u pacientů užívajících ranolazin jsou obecně mírné až středně závažné a často se projeví v prvních 2 týdnech léčby. Ty byly hlášeny během programu klinického vývoje fáze 3, do něžž bylo zahrnuto celkem 1030 pacientů s chronickou anginou pectoris léčených ranolazinem.

Nežádoucí příhody, které jsou považovány za alespoň potenciálně související s léčbou, jsou uvedeny níže v členění podle tělesné soustavy, orgánové třídy a absolutní frekvence. Frekvence je stanovena jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: anorexie, snížená chuť k jídlu, dehydratace.

Vzácné: hyponatremie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: úzkost, nespavost, stavy zmatenosti, halucinace.

Vzácné: dezorientace

Poruchy nervového systému

Časté: závratě, bolest hlavy.

Méně časté: letargie, synkopa, hypestezie, somnolence, tremor, posturální závratě, parestezie.

Vzácné: amnézie, snížená hladina vědomí, ztráta vědomí, poruchy koordinace, poruchy chůze, parosmie.

Není známo: myoklonus.

Poruchy oka

Méně časté: rozostřené vidění, poruchy zraku, diplopie.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: závratě, tinitus.

Vzácné: poruchy sluchu.

Cévní poruchy

Méně časté: návaly horka, hypotenze.

Vzácné: chlad v periferních částech, ortostatická hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe, kašel, epistaxe.

Vzácné: zúžení hrdla.

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, zvracení, nauzea.

Méně časté: bolest břicha, sucho v ústech, dyspepsie, nadýmání, žaludeční potíže.

Vzácné: pankreatitida, erozivní duodenitida, hypestezie v dutině ústní.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: pruritus, hyperhidróza.

Vzácné: angioedém, alergická dermatitida, kopřivka, studený pot, vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: bolest v končetinách, svalové křeče, otoky kloubů, svalová slabost.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: dysurie, hematurie, chromaturie.

Vzácné: akutní selhání ledvin, retence moči.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: erektilní dysfunkce.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenie.

Méně časté: únava, periferní edém.

Vyšetření

Méně časté: zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina urey v krvi, prodloužený QTc interval, zvýšený počet trombocytů nebo bílých krvinek, úbytek tělesné hmotnosti.

Vzácné: zvýšené hladiny jaterního enzymu.

Profil nežádoucích příhod se obecně podobal profilu ve studii MERLIN-TIMI 36. V této dlouhodobé studii bylo také hlášeno akutní selhání ledvin s incidencí nižší než 1 % u pacientů užívajících placebo a ranolazin. Hodnocení pacientů, u nichž se uvažuje vyšší riziko nežádoucích příhod při léčbě jinými léčivými přípravky proti angině pectoris, např. pacientů s diabetem, srdečním selháním třídy I a II nebo obstrukčním onemocněním dýchacích cest, potvrdila, že tyto stavy nesouvisejí s klinicky významným zvýšením incidence nežádoucích příhod.

Mezi pacienty léčených ranolazinem ve studii RIVER-PCI (viz bod 5.1), kde pacienti s neúplnou revaskularizací po perkutánní koronární intervenci (PCI) dostávali dvakrát denně ranolazin až do dávky 1000 mg nebo placebo po dobu přibližně 70 týdnů, byla pozorována zvýšená incidence nežádoucích příhod. V této studii byla vyšší četnost hlášení městnavého srdečního selhání u skupiny ranolazinu (2,2 % vs 1,0 % u placebo). Také tranzitorní ischemická ataka se vyskytovala častěji u pacientů léčených ranolazinem 1000 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem (1,0 % vs 0,2 % v tomto pořadí); nicméně incidence cévní mozkové příhody byla mezi léčenými skupinami podobná (ranolazin 1,7 % vs placebo 1,5 %).

Starší osoby, osoby s poruchou funkce ledvin a osoby s nízkou tělesnou hmotností:

K nežádoucím příhodám docházelo obecně častěji u starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin, nicméně typy příhod v těchto podskupinách byly podobné jako ty, jež byly pozorovány u obecné populace. Z nejčastěji hlášených příhod se následující vyskytly častěji při léčbě ranolazinem (frekvence po korekci na placebo) u starších osob (≥ 75 let věku) než u mladších pacientů (< 75 let věku): zácpa (8 % oproti 5 %), nauzea (6 % oproti 3 %), hypotenze (5 % oproti 1 %) a zvracení (4 % oproti 1 %).

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu \geq 30–80 ml/min) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu $>$ 80 ml/min) zahrnovaly nejčastěji hlášené příhody a jejich frekvence po korekci na placebo: zácpu (8 % oproti 4 %), závratě (7 % oproti 5 %) a nauzeu (4 % oproti 2 %).

Typ a frekvence nežádoucích příhod hlášených u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (\leq 60 kg) byly obecně podobné příhodám u pacientů s vyšší hmotností ($>$ 60 kg); nicméně frekvence po korekci na placebo byly u následujících častých nežádoucích příhod vyšší u pacientů s nízkou tělesnou hmotností než u těžších pacientů: nauzea (14 % oproti 2 %), zvracení (6 % oproti 1 %) a hypotenze (4 % oproti 2 %).

Laboratorní nálezy:

U zdravých subjektů a pacientů léčených ranolazinem byla pozorována malá, klinicky nevýznamná reverzibilní zvýšení hladin kreatininu v séru. K těmto zjištěním se nepojila žádná renální toxicita. Studie funkce ledvin u zdravých dobrovolníků prokázala snížení clearance kreatininu beze změny v rychlosti glomerulární filtrace, což odpovídalo inhibici renální tubulární sekrece kreatininu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ve studii pacientů s anginou pectoris, kde se zkoumala snášenlivost perorálních vysokých dávek, docházelo ke zvýšení incidence závratí, nauzey a zvracení v závislosti na dávce. Kromě těchto nežádoucích příhod byla ve studii intravenózního předávkování u zdravých dobrovolníků pozorována diplopie, letargie a synkopa. V případě předávkování je třeba pacienta bedlivě sledovat a zajistit symptomatickou a podpůrnou léčbu.

Přibližně 62 % ranolazinu se váže na plazmatické bílkoviny, a tudíž je kompletní clearance hemodialýzou nepravděpodobná.

V rámci sledování po uvedení na trh byly hlášeny případy úmyslného předávkování samotným ranolazinem nebo v kombinaci s jinými léky s fatálními následky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, jiná kardiaka, ATC kód: C01EB18

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku ranolazinu je do značné míry neznámý. Ranolazin může mít jisté antianginózní účinky dané inhibicí pozdního sodíkového kanálu v srdečních buňkách. Tak se snižuje kumulace sodíku v buňkách a v důsledku toho se snižuje intracelulární přetížení vápníkem. Má se za to, že ranolazin svým inhibičním účinkem na pozdní sodíkový kanál snižuje tuto intracelulární iontovou nerovnováhu při ischemii. Předpokládá se, že tato redukce přetížení buněk vápníkem zlepší

myokardiální relaxaci, a tak sníží diastolickou tuhost levé komory. Klinický průkaz inhibice pozdního sodíkového kanálu ranolazinem podává významné zkrácení QTc intervalu a zlepšení diastolické relaxace v nezaslepené studii s 5 pacienty se syndromem dlouhého QT intervalu (LQT3 s genovou mutací SCN5A ΔKPQ).

Tyto účinky nezávisí na změnách srdečního rytmu, krevním tlaku ani vazodilataci.

Farmakodynamické účinky

Hemodynamické účinky:

U pacientů léčených buď samotným ranolazinem, nebo ranolazinem v kombinaci s jinými antianginózními léčivými přípravky v kontrolovaných studiích bylo pozorováno minimální snížení průměrného srdečního tepu (< 2 úderů za minutu) a průměrného systolického tlaku (< 3 mmHg).

Elektrokardiografické účinky:

U pacientů léčených ranolazinem bylo pozorováno s dávkou a koncentrací v plazmě související prodloužení QTc intervalu (cca 6 ms při dávce 1 000 mg dvakrát denně), snížení amplitudy T-vlny a v některých případech dvourcholové T-vlny. Předpokládá se, že tyto účinky ranolazinu na povrchový elektrokardiogram jsou důsledkem inhibice rychle upravujícího draslíkového kanálu, čímž se prodlužuje ventrikulární akční potenciál, a inhibice pozdního sodíkového kanálu, čímž se zkracuje ventrikulární akční potenciál. Populační analýza kombinovaných dat od 1308 pacientů a zdravých dobrovolníků prokázala průměrné zvýšení QTc oproti výchozí hodnotě o 2,4 ms na 1000 ng/ml koncentrace ranolazinu v plazmě. Tato hodnota koresponduje s údaji z klíčových klinických studií, kde došlo ke změně QTcF (s korekcí podle Fridericia) oproti výchozí hodnotě průměrně o 1,9 ms po podání dávek 500 mg dvakrát denně a o 4,9 ms po podání dávek 750 mg dvakrát denně. Směrnice je vyšší u pacientů s klinicky významnou poruchou funkce jater.

Ve velké studii výsledků (MERLIN-TIMI 36), již se účastnilo 6560 pacientů s akutním koronárním syndromem UA/NSTEMI (nestabilní angina pectoris/akutní infarkt myokardu bez elevace ST), se neprojevil žádný rozdíl mezi ranolazinem a placebem v riziku mortality z jakékoliv příčiny (relativní riziko ranolazin : placebo 0,99), náhlé srdeční smrti (relativní riziko ranolazin : placebo 0,87), ani frekvence symptomaticky doložených arytmií (3,0 % oproti 3,1 %).

U 3162 pacientů léčených ranolazinem ve studii MERLIN-TIMI 36 nebyly na základě sedmidenního Holterova monitorování pozorovány žádné proarytmické účinky. U pacientů léčených ranolazinem byla významně nižší incidence arytmií (80 %) než u pacientů užívajících placebo (87 %), a to včetně ventrikulární tachykardie ≥ 8 úderů (5 % oproti 8 %).

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost ranolazinu při léčbě pacientů s chronickou anginou pectoris, ať již byl přípravek podáván samostatně, nebo když přínos ostatních léků proti angině pectoris nedosahoval optima.

V klíčové studii CARISA se ranolazin přidával k léčbě atenololem 50 mg jednou denně, amlodipinem 5 mg jednou denně nebo diltiazemem 180 mg jednou denně. Osm set dvacet tři pacienti (23 % ženy) byli randomizováni do 12týdenní léčby ranolazinem 750 mg dvakrát denně, 1000 mg dvakrát denně nebo placebem. Ranolazin v obou zkoumaných dávkách ve funkci přídatné terapie prokázal u nejnižší hodnoty po 12 týdnech vyšší účinnost na prodloužení doby zátěže než placebo. Nicméně doba trvání zátěže se u daných dvou dávek nelišila (24 sekund oproti placebo; $p \leq 0,03$).

Ranolazin měl oproti placebo za následek významné snížení počtu atak anginózních bolestí za týden a spotřeby krátkodobě působícího nitroglycerinu. Během léčby se nevyvinula tolerance vůči ranolazinu a po náhlém vysazení nebyl pozorován opětovný vzestup atak anginózních bolestí.

Zlepšení v době trvání zátěže činilo u žen cca 33 % hodnoty zlepšení u mužů při úrovni dávkování

1000 mg dvakrát denně. Nicméně u mužů i žen se projevil podobný pokles v četnosti atak anginózních bolestí a ve spotřebě nitroglycerinu. S ohledem na nežádoucí účinky závislé na dávce a podobnou účinnost dávky 750 mg a 1 000 mg dvakrát denně se doporučuje maximální denní dávka 750 mg dvakrát denně.

Ve druhé studii, ERICA, se ranolazin přidával k léčbě amlodipinem 10 mg jednou denně (maximální deklarovaná dávka). Pět set šedesát pět pacientů bylo randomizováno do skupin, jimž byla ke komplementární léčbě amlodipinem 10 mg jednou denně podávána počáteční dávka ranolazinu 500 mg dvakrát denně nebo placebo po dobu 1 týdne a poté následovalo 6 týdnů léčby ranolazinem 1000 mg dvakrát denně nebo placebem. Navíc 45 % účastníků studie dostávalo dlouhodobě působící nitráty. Ranolazin měl oproti placebo za následek významné snížení počtu atak anginózních bolestí za týden ($p = 0,028$) a spotřeby krátkodobě působícího nitroglycerinu ($p = 0,014$). Jak průměrný počet atak anginózních bolestí, tak spotřeba tablet nitroglycerinu se snížily přibližně o jednu týdně.

V hlavní studii pro stanovení dávek, MARISA, se ranolazin používal jako monoterapie. Sto devadesát jeden pacient byl randomizován do léčby ranolazinem 500 mg dvakrát denně, 1000 mg dvakrát denně, 1500 mg dvakrát denně a odpovídajícím placebem, a to vždy po dobu 1 týdne při zkříženém uspořádání studie. Ranolazin byl významně lepší než placebo v prodloužení doby zátěže, doby do propuknutí anginy pectoris a doby do deprese úseku ST o 1 mm, a to ve všech zkoumaných dávkách, přičemž byl pozorován vztah k odpovědi na dávku. Prodloužení doby zátěže bylo oproti placebo statisticky významné u všech tří dávek ranolazinu, od 24 sekund při dávce 500 mg dvakrát denně až po 46 sekund při dávce 1500 mg dvakrát denně, což poukazuje na odpověď závislé na dávce. V této studii byla doba zátěže nejdelší ve skupině užívající 1500 mg, nicméně se projevovat disproporční vzestup nežádoucích účinků a dávka 1500 mg nebyla dále zkoumána.

Ve velké studii výsledků (MERLIN-TIMI 36) s 6560 pacienty s akutním koronárním syndromem UA/NSTEMI se nezjistil žádný rozdíl v riziku mortality z jakékoliv příčiny (relativní riziko ranolazin : placebo 0,99), náhlé srdeční smrti (relativní riziko ranolazin : placebo 0,87) ani ve frekvenci symptomaticky doložených arytmií (3,0 % oproti 3,1 %) mezi ranolazinem a placebem, když se přidávaly ke standardní terapii (zahrnující beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, nitráty, antiagregační léky, léčivé přípravky snižující hladinu lipidů a inhibitory ACE). Přibližně polovina pacientů zařazených do studie MERLIN-TIMI 36 měla v anamnéze anginu pectoris. Výsledky ukázaly, že doba trvání zátěže byla o 31 sekund delší u pacientů užívajících ranolazin než u pacientů užívajících placebo ($p = 0,002$). Dotazník Seattle Angina Questionnaire vykázal významné účinky na několika úrovních, včetně frekvence anginy pectoris ($p < 0,001$), oproti pacientům užívajícím placebo.

Do kontrolovaných klinických studií byl zařazen pouze malý podíl nebělošské populace, proto nelze vyvodit žádné závěry co do účinků a bezpečnosti u nebělošské populace.

Ve fázi 3, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii typu event-driven (RIVER-PCI) u 2604 pacientů ve věku ≥ 18 let s anamnézou chronické anginy pectoris a neúplnou revaskularizací po perkutánní koronární intervenci (PCI) byli pacienti titrováni až na dávku 1000 mg dvakrát denně (dávka není schválena v aktuálním SmPC). Nedošlo k žádné významné změně v kompozitním primárním cílovém parametru (doba do prvního výskytu revaskularizace způsobené ischemií nebo hospitalizace způsobené ischemií bez revaskularizace) ve skupině s ranolazinem (26,2 %) oproti skupině s placebem (28,3 %), poměr rizika 0,95; 95% CI 0,82–1,10; $p = 0,48$. Riziko celkové mortality, kardiovaskulární smrti nebo zásadní nežádoucí srdeční příhody (MACE) a hospitalizace kvůli srdečnímu selhání bylo podobné mezi léčenými skupinami v celkové populaci; nicméně MACE byly hlášeny častěji u pacientů ≥ 75 let věku léčených ranolazinem ve srovnání s placebem (17,0 % vs 11,3 % v tomto pořadí); navíc došlo k početnímu nárůstu v celkové mortalitě u pacientů ≥ 75 let věku (9,2 % vs 5,1 %; $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání ranolazinu jsou nejvyšší koncentrace v plazmě (C_{max}) obvykle pozorovány

v rozmezí 2 až 6 hodin. Ustáleného stavu je obvykle dosaženo během tří dnů užívání dávek dvakrát denně.

Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost ranolazinu po perorálním podání tablet ranolazinu s okamžitým uvolněním se pohybovala v rozmezí 35–50 %, a to s velkou interindividuální variabilitou. Expozice ranolazinu se zvyšuje více než proporcčně ve vztahu k dávce. Došlo k 2,5 až 3násobnému nárůstu hodnoty AUC v ustáleném stavu, když se dávka zvýšila z 500 mg na 1000 mg dvakrát denně. Ve studii farmakokinetiky na zdravých dobrovolnících činila hodnota C_{max} v ustáleném stavu v průměru cca 1770 (směrodatná odchylka 1040) ng/ml a hodnota AUC₀₋₁₂ v ustáleném stavu byla v průměru 13 700 (směrodatná odchylka 8290) ng x h/ml po podání dávky 500 mg dvakrát denně. Potrava nemá vliv na rychlost a rozsah absorpce ranolazinu.

Distribuce

Přibližně 62 % ranolazinu se váže na plazmatické bílkoviny, především na alfa-1 kyselý glykoprotein a slabě na albumin. Průměrný objem distribuce v ustáleném stavu (V_{ss}) činí přibližně 180 l.

Eliminace

Ranolazin je eliminován především metabolicky. Méně než 5 % dávky se vylučuje v nezměněné podobě močí a stolicí. Po perorálním podání jedné 500 mg dávky [14C]-ranolazinu zdravým subjektům se 73 % radioaktivity vyloučila močí a 25 % stolicí.

Clearance ranolazinu je závislá na dávce a snižuje se se zvyšováním dávky. Poločas eliminace je přibližně 2–3 hodiny po intravenózním podání. Konečný poločas v ustáleném stavu po perorálním podání ranolazinu je přibližně 7 hodin, a to vzhledem k eliminaci omezené rychlostí absorpce.

Biotransformace

Ranolazin prochází rychlou a rozsáhlou metabolizací. U zdravých mladých dospělých osob představuje ranolazin přibližně 13 % radioaktivity v plazmě po podání jedné 500mg dávky [14C]-ranolazinu. Bylo identifikováno velké množství metabolitů v lidské plazmě (47 metabolitů), moči (> 100 metabolitů) a stolicí (25 metabolitů). Bylo identifikováno čtrnáct primárních metabolických drah, z nichž nejdůležitější je O-demethylace a N-dealkylace. Studie *in vitro* užívající lidské jaterní mikrozomy naznačují, že ranolazin je metabolizován primárně prostřednictvím CYP3A4, ale také CYP2D6. Při dávce 500 mg dvakrát denně byla u subjektů postrádajících aktivitu CYP2D6 (slabí metabolizéři, SM) hodnota AUC o 62 % vyšší než u subjektů s metabolickou aktivitou CYP2D6 (extenzivní metabolizéři, EM). Odpovídající rozdíl při dávce 1000 mg dvakrát denně činil 25 %.

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv různých faktorů na farmakokinetiku ranolazinu byl posuzován v populačním farmakokinetickém hodnocení u 928 pacientů s anginou pectoris a zdravých subjektů.

Vliv pohlaví:

Pohlaví nemělo žádný klinicky významný vliv na farmakokinetické parametry.

Starší pacienti:

Samotný věk neměl klinicky významný vliv na farmakokinetické parametry. Nicméně u starších osob může být expozice ranolazinu vyšší vzhledem ke snížené funkci ledvin dané věkem.

Tělesná hmotnost:

Odhaduje se, že expozice subjektů vážících 40 kg je 1,4x vyšší ve srovnání se subjekty vážícími 70 kg

Městnavé srdeční selhání:

Odhaduje se, že u městnavého srdečního selhání III. a IV. třídy podle klasifikace NYHA jsou koncentrace v plazmě cca 1,3x vyšší.

Porucha funkce ledvin

Ve studii hodnotící vliv funkce ledvin na farmakokinetiku ranolazinu byla hodnota AUC ranolazinu v průměru přibližně 1,7x až 2x vyšší u subjektů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin než u subjektů s normální funkcí ledvin. V hodnotě AUC se u subjektů s poruchou funkce ledvin projevovala velká interindividuální variabilita. Hodnota AUC metabolitů se u snížené funkce ledvin zvyšovala. Hodnota AUC jednoho z farmakologicky aktivních metabolitů ranolazinu byla pětinašobně zvýšena u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

V populační farmakokinetické analýze se odhadoval 1,2násobný nárůst expozice ranolazinu u subjektů se středně závažnou poruchou (clearance kreatininu 40 ml/min). U subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10–30 ml/min) se odhadoval 1,3násobný až 1,8násobný nárůst expozice ranolazinu.

Vliv dialýzy na farmakokinetiku ranolazinu nebyl hodnocen.

Porucha funkce jater:

Farmakokinetika ranolazinu byla hodnocena u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech se těžkou poruchou funkce jater. Hodnota AUC ranolazinu nebyla ovlivněna u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, ale zvýšila se 1,8x u pacientů se středně těžkou poruchou. Prodloužení QT bylo u těchto pacientů výraznější.

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry ranolazinu nebyly studovány u dětské populace (< 18 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak vyskytly se v pokusech na zvířatech po expozici podobné klinické expozici, byly následující:

Ranolazin byl spojen s křečemi a zvýšenou mortalitou u potkanů a psů při cca trojnásobně vyšších koncentracích v plazmě, než je navrhovaná maximální klinická dávka.

Studie chronické toxicity na potkanech naznačily, že léčba souvisí se změnami v adrenální funkci při expozicích nepatrně vyšších, než jsou expozice pozorované u klinických pacientů. Tento účinek souvisí se zvýšenými koncentracemi cholesterolu v plazmě. U lidí nebyly zjištěny žádné podobné změny. U lidí nebyl zaznamenán žádný účinek na adrenokortikální osu.

V dlouhodobých studiích kancerogenity při dávkách ranolazinu až 50 mg/kg/den (150 mg/m²/den) u myši a 150 mg/kg/den (900 mg/m²/den) u potkanů nebyl pozorován žádný relevantní nárůst incidence jakéhokoliv typu tumoru. Tyto dávky odpovídají 0,1násobku (v prvním případě) a 0,8násobku (ve druhém případě) maximální doporučené dávky 2 gramů u lidí na základě mg/m² a představují maximální tolerované dávky u těchto druhů. Perorální podání ranolazinu u potkaních samců a samic, které vyvolalo expozici (AUC) 3,6násobně, respektive 6,6násobně vyšší, než se očekává u lidí, nemělo žádný vliv na fertilitu.

Byly provedeny studie embryofetální toxicity na potkanech a králících: nebyl zaznamenán žádný vliv na králíčí plody, když byly matky vystaveny plazmatickým hladinám ranolazinu (AUC) podobným, jako jsou hladiny očekávané u lidí. Nebyl zaznamenán žádný vliv na potkaní plody, když byly matky vystaveny 2násobně vyšším hladinám (AUC), než je očekáváno u lidí, zatímco u matek vystavených 7,5násobným hladinám oproti hladinám u lidí, byly pozorovány snížená fetální hmotnost a snížená osifikace. U potkanů nebyla zaznamenána postnatální mortalita mláďat, když byla expozice kojících matek 1,3násobně vyšší, než se očekává u lidí, zatímco při 3násobně vyšší expozici byla zaznamenána postnatální mortalita současně s důkazem vylučování ranolazinu do mléka. U novorozenech potkanů nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky při podobné úrovni expozice, jaká byla pozorována u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomocné látky pro všechny formy přípravku Ranolazine Umedica:

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu
Hydroxid sodný
Hypromelóza
Magnesium-stearát

Dodatečné pomocné látky pro tabletu 375 mg:

Oxid titaničitý
Makrogol
Triacetin,
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Dodatečné pomocné látky pro tabletu 500 mg:

Oxid titaničitý
Makrogol
Triacetin
Žlutý oxid železitý (E172)

Dodatečné pomocné látky pro tabletu 750 mg:

Oxid titaničitý
Makrogol
Triacetin,
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E133)
Hlinitý lak tartrazinu (E102)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Neprůhledný PVC/PE/PVDC / Al blistr ve velikostech balení po 28 tabletách, 30 tabletách, 56 tabletách, 60 tabletách nebo 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Umedica Netherlands B.V.
Korte Lijnbaanssteeg 1 CB-4181
1012SL Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ranolazine Umedica 375 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 83/027/21-C
Ranolazine Umedica 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 83/028/21-C
Ranolazine Umedica 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 83/029/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 11. 2022
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 2. 2024