

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ranexa 375 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ranolazinum 375 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Světle modrá oválná tableta, v níž je na jedné straně vyryto 375.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ranexa je indikován u dospělých jako přídavná 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

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

Dospělí: Doporučená počáteční dávka přípravku Ranexa 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, nevolnost nebo zvracení), může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa na 500 mg nebo 375 mg dvakrát denně. Pokud příznaky po snížení dávky nevyzmizí, 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).

Poruchy činnosti ledvin: Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) (viz body 4.4, 4.8 a 5.2). Přípravek Ranexa je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.3 a 5.2).

Poruchy činnosti jater: Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů s mírnou poruchou činnosti jater (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Ranexa je kontraindikován u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou činnosti 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 hmotnost: Incidence nežádoucích účinků byla u pacientů s nízkou hmotností (≤ 60 kg) vyšší. Při titraci dávek u pacientů s nízkou hmotností je třeba postupovat s obezřetností (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Městnavé srdeční selhávání: při titraci dávek u pacientů se středně závažným až závažným městnavým srdečním selháváním (III.–IV. třída podle klasifikace NYHA) je třeba postupovat s obezřetností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Tablety Ranexa 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.

Závažná porucha činnosti ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2).

Středně závažná nebo závažná porucha činnosti jater (viz body 4.2 a 5.2).

Konkomitantní podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, inhibitorů proteázy HIV, klaritromycinu, telitromycinu, 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 titrace 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).
- Mírná porucha činnosti jater (viz body 4.2 a 5.2).
- Mírná až středně závažná porucha činnosti ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Starší osoby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s nízkou hmotností (≤ 60 kg) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti se středně těžkým až těžkým městnavým srdečním selháváním (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 přípravek Ranexa používá u pacientů, u kterých se vyskytuje kombinace několika těchto faktorů, je třeba často monitorovat nežádoucí účinky, a 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 přípravek Ranexa s opatrností použít u těchto pacientů, pokud se u nich vyskytuje kombinace několika z výše uvedených rizikových faktorů.

Prodloužení QT: Ranolazin blokuje I_{Kr} a prodlužuje QTc interval v závislosti na dávce. Populační analýza kombinovaných dat pacientů a zdravých dobrovolníků prokázala, že směrnice vztahu koncentrace v plazmě a QTc byla odhadnuta na 2,4 ms na 1 000 ng/ml, což odpovídá přibližně zvýšení 2 až 7 ms v rozmezí plasmatické 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 QTc interval (viz též bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky: předpokládá se, že podávání společně s induktory CYP3A4 způsobí neúčinnost. Přípravek Ranexa se nemá používat u pacientů léčených induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, fenytoinem, fenobarbitalem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou) (viz bod 4.5).

Poruchy činnosti 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).

Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, tj. v podstatě je „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. nevolna, závratě) se může také zvyšovat při zvýšených koncentracích v plazmě. Konkomitanti léčba ketokonazolem 200 mg dvakrát denně zvýšila při léčbě ranolazinem AUC ranolazinu o trojnásobek až 3,9násobek. Kombinace ranolazinu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. itrakonazolem, ketokonazolem, vorikonazolem, posakonazolem, inhibitory proteázy HIV, klaritromycinem, telitromycinem, 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. erytromycinem, flukonazolem) se doporučuje provádět titraci dávek přípravku Ranexa s opatrností. Může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa (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 přípravku Ranexa s opatrností. Může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa (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 přípravkem Ranexa (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. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus), protože Ranexa může zvýšit plasmatickou koncentraci těchto léčiv.

Dostupné údaje naznačují, že ranolazin je slabý inhibitor CYP2D6. Ranexa 750 mg podaná dvakrát denně zvyšuje plasmatické koncentrace metoprololu 1,8krát. Expozice metoprololu nebo jiným substrátům CYP2D6 (např. propafenonu a flecainidu, nebo v menší míře tricyklickým antidepresivům a antipsychotikům) se tedy může při podávání společně s přípravkem Ranexa 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 přípravku Ranexa a digoxinu bylo hlášeno zvýšení koncentrací digoxinu v plazmě v průměru o 1,5násobek. Po zahájení a ukončení léčby přípravkem Ranexa je tedy třeba sledovat hladiny digoxinu.

Simvastatin: Metabolismus a clearance simvastatinu do značné míry závisejí na CYP3A4. Přípravek Ranexa podávaný v dávce 1000 mg dvakrát denně zvýšil koncentrace laktonu simvastatinu, kyseliny simvastatinové v plazmě přibližně o dvojnásobek. Rhabdomyolýsa byla spojována s vysokými dávkami simvastatinu. Při postmarketingovém sledování byly pozorovány případy rhabdomyolýzy u pacientů užívajících Ranexu a simvastatin. U pacientů užívajících jakoukoli dávku Ranexy omezte dávku simvastatinu na 20 mg jednou denně.

Atorvastatin: Ranexa v dávce 1000 mg dvakrát denně zvýšila $c_{\max}$ 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 přípravku Ranexa má být zváženo omezení dávky atorvastatinu a náležité klinické sledování.

Při užívání přípravku Ranexa má být zváženo omezení dávek i jiných statinů, metabolizovaných CYP3A4 (např. lovastatinu).

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

Léky přenášené OCT2 (Organic Cation Transporter 2): Expozice metforminu v plasmě (1000 mg dvakrát denně) se zvýšila 1,4krát a 1,8krát u jedinců s diabetes mellitus typu 2, pokud byl současně podáván přípravek Ranexa v dávce 500 mg, respektive 1000 mg dvakrát denně. Expozice jinými substráty OCT2, zahrnujícími 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 takovéhoto léčiv patří určitá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin), určité přípravky pro léčbu arytmií (např. chinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin 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 známo. Přípravek Ranexa 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 kojene dítě nelze vyloučit. Přípravek Ranexa se nemá používat během kojení.

Fertilita: Reprodukční studie na zvířatech neindikovaly 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 přípravku Ranexa na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Přípravek Ranexa 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 přípravky Ranexa jsou, co do závažnosti, obecně mírné až středně závažné a často se projevují v prvních 2 týdnech léčby. Ty byly hlášeny během programu klinického vývoje fáze 3, do nějž bylo zahrnuto celkem 1030 pacientů s chronickou anginou pectoris léčených přípravkem Ranexa.

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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

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, bolesti hlavy.

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

Vzácné: amnézie, snížená hladina vědomí, ztráta vědomí, poruchy koordinace, poruchy držení těla při chůzi, parosmie.

Není známo: myoklonus.

Poruchy oka

Méně časté: rozostřené vidění, poruchy zraku, dvojité vidění.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: závrať, 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, nausea.

Méně časté: bolesti 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: bolesti 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.

Vícenásobná vyšetření

Méně časté: zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina urey v krvi, prodloužený QTc interval, zvýšený počet krevních destiček nebo bílých krvinek, hmotnostní úbytek.

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 placeba). 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 činnosti ledvin a osoby s nízkou hmotností: K nežádoucím příhodám docházelo obecně častěji u starších pacientů a u pacientů s poruchou činnosti 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 přípravkem Ranexa (frekvence po korekci na placebo) u starších osob (≥ 75 let věku) než u mladších pacientů (< 75 let věku): zácpa (8 % oproti 5 %), nausea (6 % oproti 3 %), hypotenze (5 % oproti 1 %) a zvracení (4 % oproti 1 %).

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu ≥ 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: zácpa (8 % oproti 4 %), závratě (7 % oproti 5 %) a neaseu (4 % oproti 2 %).

Typ a frekvence nežádoucích příhod hlášených u pacientů s nízkou hmotností (≤ 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 hmotností než u těžších pacientů: neasea (14 % oproti 2 %), zvracení (6 % oproti 1 %) a hypotenze (4 % oproti 2 %).

Laboratorní nálezy: u zdravých subjektů a pacientů léčených přípravkem Ranexa byla pozorována malá, klinicky nevýznamná reversibilní 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*.

4.9 Předávkování

Ve studii pacientů s anginou pectoris, kde se zkoumala snášenlivost perorálních vysokých dávek, docházelo ke zvýšení incidence závratí, neasey 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 postmarketingového sledování byly hlášeny případy úmyslného předávkování samotným přípravkem Ranexa nebo v kombinaci s jinými léky s fatálními následky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 Δ KPQ).

Tyto účinky nezávisejí 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 mm Hg).

Elektrokardiografické účinky: U pacientů léčených přípravkem Ranexa 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 dvouvrcholové 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), jíž se účastnilo 6 560 pacientů s akutním koronárním syndromem UA/NSTEMI (nestabilní angina pectoris/akutní infarkt myokardu bez elevace ST), se neprojevil žádný rozdíl mezi přípravkem Ranexa a placebem v riziku mortality z jakékoliv příčiny (relativní riziko ranolazin:placebo 0,99), náhlé srdeční smrti (relativní riziko ranolazin:placebo 0,87), či frekvence symptomaticky doložených arytmií (3,0 % oproti 3,1 %).

U 3 162 pacientů léčených přípravkem Ranexa ve studii MERLIN-TIMI 36 nebyly na základě sedmidenního Holterova monitorování pozorovány žádné proarytmické účinky. U pacientů léčených přípravkem Ranexa 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 přípravku Ranexa při léčbě pacientů s chronickou anginou pectoris, a to tehdy, kdy byl přípravek podáván samostatně nebo kdy přínos ostatních léků proti angině pectoris nedosahoval optima.

V klíčové studii CARISA se přípravek Ranexa 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 přípravkem Ranexa 750 mg dvakrát denně, 1000 mg dvakrát denně nebo placebem. Přípravek Ranexa v obou zkoumaných dávkách ve funkci přídatné terapie prokázal u nejnižší hodnoty po 12 týdnech vyšší účinnost než placebo u prodloužení doby zátěže. Nicméně doba trvání zátěže se u daných dvou dávek nelišila (24 sekund oproti placebu; $p \leq 0,03$).

Přípravek Ranexa měl oproti placebu 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 % zlepšení u mužů při úrovni dávkování 1 000 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 přípravek Ranexa přidával k léčbě amlodipinem 10 mg jednou denně (maximální deklarovaná dávka). Pět set šedesát pět pacientů bylo randomizováno do skupin, jimž byla ke konkomitantní léčbě amlodipinem 10 mg jednou denně podávána počáteční dávka přípravku Ranexa 500 mg dvakrát denně nebo placebo po dobu 1 týdne a poté následovalo 6 týdnů léčby přípravkem Ranexa 1000 mg dvakrát denně nebo placebem. 45 % účastníků studie dále dostávalo dlouhodobě působící nitráty. Přípravek Ranexa měl oproti placebu 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 určené pro stanovení dávek, MARISA, se ranolazin používal jako monoterapie. Sto devadesát jeden pacient byl randomizován do léčby přípravkem Ranexa 500 mg dvakrát denně, 1000 mg dvakrát denně, 1500 mg dvakrát denně a odpovídajícím placebem, a to vždy po dobu 1 týdne v koncepci zkříženého uspořádání studie. Přípravek Ranexa byl významně nadřazen 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. Zlepšení v době 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 závislejší na dávce. V této studii byla doba zátěže nejdelší ve skupině užívající 1500 mg, nicméně se projevoval 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 přípravkem Ranexa a placebem, když se přidávaly ke standardní terapii (zahrnující beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, nitráty, protideštičkové 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 event-driven studii (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 skladbě cílových ukazatelů (doba od prvního výskytu revaskularizace způsobené ischemií nebo hospitalizace způsobená ischemií bez revaskularizace) u skupiny ranolazinu (26,2 %) oproti skupině placebo (28,3 %), poměr rizika 0,95; 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. Riziko celkové mortality, kardiovaskulární smrti nebo závažné nežádoucí srdeční příhody (MACE) a hospitalizace kvůli srdečnímu selhání bylo stejné 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 přípravku Ranexa 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 přípravku Ranexa se zvyšuje více než proporčně 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 AUC_{0-12} v ustáleném stavu byla v průměru 13700 (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 podávání 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 určeno velké množství metabolitů v lidské plazmě (47 metabolitů), moči (> 100 metabolitů) a stolici (25 metabolitů). Bylo určeno čtrnáct primárních metabolických drah, z nichž nejdůležitější je O-demetylace a N-dealkylace. Studie *in vitro* užívající lidské jaterní mikrosomy naznačují, že ranolazin se metabolizuje primárně CYP3A4, ale také CYP2D6. Při dávkách 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: Ve srovnání se subjekty vážícími 70 kg se odhaduje, že expozice subjektů vážících 40 kg je 1,4x vyšší.

Městnavé srdeční selhávání: Odhaduje se, že u městnavého srdečního selhávání 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 závažnou a závažnou 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 pětinásobně 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 mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech se závažnou poruchou funkce jater. Hodnota AUC ranolazinu nebyla ovlivněna u pacientů s mírnou poruchou funkce jater, ale zvýšila se 1,8x u pacientů se středně závažnou 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 v incidenci jakéhokoli 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 nebo 6,6násobně vyšší, než je očekáváno 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 těm získaných u lidí, byly pozorovány snížená fetální hmotnost a osifikace. Nebyla zaznamenána postnatální mortalita u mláďat, když byla expozice kojících matek 1,3násobně vyšší, než je očekáváno u lidí, zatímco při 3násobně vyšší expozici byla zaznamenána postnatální mortalita současně s důkazem vylučování ranolazinu do mléka potkanů. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky u novorozených potkanů při podobné úrovni expozice, které byly pozorovány u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomocné látky pro všechny tablety ranolazinu s prodlouženým uvolňováním:

Karnaubský vosk

Hypromelóza

Magnesium-stearát

Kopolymer MA/EA 1:1

Mikrokrytalická celulóza

Hydroxid sodný

Oxid titaničitý

Další pomocné látky v tabletách 375 mg:

Makrogol

Polysorbát 80

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Balení s blistry: 5 let

Balení s lahvičkou: 4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistry po 15 nebo 20 tabletách v jedné blistrové kartě. Jedna krabička obsahuje 2, 3, nebo 5 blistrových karet (30, 60, nebo 100 tablet) nebo jednu HDPE láhev obsahující 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/462/001 60 tablet v blistrovém balení

EU/1/08/462/002 60 tablet v lahvičce

EU/1/08/462/007 30 tablet v blistrovém balení

EU/1/08/462/008 100 tablet v blistrovém balení

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. července 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 6. března 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ranexa 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ranolazinum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Světle oranžová oválná tableta, v níž je na jedné straně vyryto 500.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ranexa je indikován u dospělých jako přídavná 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

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

Dospělí: Doporučená počáteční dávka přípravku Ranexa 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. závrat', nausea nebo zvracení), může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa 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).

Poruchy činnosti ledvin: Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) (viz body 4.4, 4.8 a 5.2). Přípravek Ranexa je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.3 a 5.2).

Poruchy činnosti jater: Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů s mírnou poruchou činnosti jater (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Ranexa je kontraindikován u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou činnosti 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 hmotnost: Incidence nežádoucích účinků byla u pacientů s nízkou hmotností (≤ 60 kg) vyšší. Při titraci dávek u pacientů s nízkou hmotností je třeba postupovat s obezřetností (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Městnavé srdeční selhávání: při titraci dávek u pacientů se středně závažným až závažným městnavým srdečním selháváním (III.–IV. třída podle klasifikace NYHA) je třeba postupovat s obezřetností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Tablety Ranexa 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.

Závažná porucha činnosti ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2).

Středně závažná nebo závažná porucha činnosti jater (viz body 4.2 a 5.2).

Konkomitantní podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, inhibitorů proteázy HIV, klaritromycinu, telitromycinu, 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 titrace 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).
- Mírná porucha činnosti jater (viz body 4.2 a 5.2).
- Mírná až středně závažná porucha činnosti ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Starší osoby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s nízkou hmotností (≤ 60 kg) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti se středně těžkým až těžkým městnavým srdečním selháváním (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 přípravek Ranexa používá u pacientů, u kterých se vyskytuje kombinace několika těchto faktorů, je třeba často monitorovat nežádoucí účinky, a 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 přípravek

Ranexa s opatrností použít u těchto pacientů, pokud se u nich vyskytuje kombinace několika z výše uvedených rizikových faktorů.

Prodloužení QT: Ranolazin blokuje I_{Kr} a prodlužuje QTc interval v závislosti na dávce. Populační analýza kombinovaných dat pacientů a zdravých dobrovolníků prokázala, že směrnice vztahu koncentrace v plazmě a QTc byla odhadnuta na 2,4 ms na 1 000 ng/ml, což odpovídá přibližně zvýšení 2 až 7 ms v rozmezí plasmatické 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 QTc interval (viz též bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky: předpokládá se, že podávání společně s induktory CYP3A4 způsobí neúčinnost. Přípravek Ranexa se nemá používat u pacientů léčených induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, fenytoinem, fenobarbitalem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou) (viz bod 4.5).

Poruchy činnosti 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).

Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, tj. v podstatě je „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. nevolnost, závrať) 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, klaritromycinem, telitromycinem, 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. erytromycinem, flukonazolem) se doporučuje provádět titraci dávek přípravku Ranexa s opatrností. Může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa (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 přípravku Ranexa s opatrností. Může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa (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 vystříhat zahájení léčby přípravkem Ranexa (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. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus), protože Ranexa může zvýšit plasmatickou koncentraci těchto léčiv.

Dostupné údaje naznačují, že ranolazin je slabý inhibitor CYP2D6. Ranexa 750 mg podaná dvakrát denně zvyšuje plasmatické koncentrace metoprololu 1,8krát. Expozice metoprololu nebo jiným substrátům CYP2D6 (např. propafenonu a flecainidu, nebo v menší míře tricyklickým antidepresivům a antipsychotikům) se tedy může při podávání společně s přípravkem Ranexa 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 přípravku Ranexa a digoxinu bylo hlášeno zvýšení koncentrací digoxinu v plazmě v průměru o 1,5násobek. Po zahájení a ukončení léčby přípravkem Ranexa je tedy třeba sledovat hladiny digoxinu.

Simvastatin: Metabolismus a clearance simvastatinu do značné míry závisejí na CYP3A4. Přípravek Ranexa podávaný v dávce 1000 mg dvakrát denně zvýšil koncentrace laktonu simvastatinu, kyseliny simvastatinové v plazmě přibližně o dvojnásobek. Rhabdomyolýza byla spojována s vysokými dávkami simvastatinu. Při postmarketingovém sledování byly pozorovány případy rhabdomyolýzy u pacientů užívajících Ranexu a simvastatin. U pacientů užívajících jakoukoli dávku Ranexy omezte dávku simvastatinu na 20 mg jednou denně.

Atorvastatin: Ranexa v dávce 1000 mg dvakrát denně zvýšila $c_{\max}$ 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 přípravku Ranexa má být zváženo omezení dávky atorvastatinu a náležité klinické sledování.

Při užívání přípravku Ranexa má být zváženo omezení dávek i jiných statinů, metabolizovaných CYP3A4 (např. lovastatinu).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Po podání ranolazinu byla u pacientů pozorována zvýšená plasmatická koncentrace takrolimu, substrátu CYP3A4. Při současném podávání Ranexy a takrolimu je doporučováno sledování hladin takrolimu v krvi a podle nich následné upravení dávkování takrolimu. Toto je doporučeno i pro ostatní CYP3A4 substráty s úzkým terapeutickým rozmezím (např. ciklosporin, 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 Ranexa v dávce 500 mg, respektive 1000 mg dvakrát denně. Expozice jinými substráty OCT2, zahrnujícími 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 takovéhoto léčiv patří určitá antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin), určité přípravky pro léčbu arytmií (např. chinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin 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. Přípravek Ranexa 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. Přípravek Ranexa se nemá používat během kojení.

Fertilita: Reprodukční studie na zvířatech neindikovaly 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 přípravku Ranexa na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Přípravek Ranexa 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 přípravek Ranexa jsou, co do závažnosti, obecně mírné až středně závažné a často se projevují v prvních 2 týdnech léčby. Ty byly hlášeny během programu klinického vývoje fáze 3, do nějž bylo zahrnuto celkem 1030 pacientů s chronickou anginou pectoris léčených přípravkem Ranexa.

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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

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, bolesti hlavy.

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

Vzácné: amnézie, snížená hladina vědomí, ztráta vědomí, poruchy koordinace, poruchy držení těla při chůzi, parosmie.

Není známo: myoklonus.

Poruchy oka

Méně časté: rozostřené vidění, poruchy zraku, dvojité vidění.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: závrať, 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, nausea.

Méně časté: bolesti 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: bolesti 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.

Vícenásobná vyšetření

Méně časté: zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina urey v krvi, prodloužený QTc interval, zvýšený počet krevních destiček nebo bílých krvinek, hmotnostní úbytek.

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 činnosti ledvin a osoby s nízkou hmotností: K nežádoucím příhodám docházelo obecně častěji u starších pacientů a u pacientů s poruchou činnosti 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 přípravkem Ranexa (frekvence po korekci na placebo) u starších osob (≥ 75 let věku) než u mladších pacientů (< 75 let věku): zácpa (8 % oproti 5 %), nausea (6 % oproti 3 %), hypotenze (5 % oproti 1 %) a zvracení (4 % oproti 1 %).

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu ≥ 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: zácpa (8 % oproti 4 %), závratě (7 % oproti 5 %) a neaseu (4 % oproti 2 %).

Typ a frekvence nežádoucích příhod hlášených u pacientů s nízkou hmotností (≤ 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 hmotností než u těžších pacientů: neasea (14 % oproti 2 %), zvracení (6 % oproti 1 %) a hypotenze (4 % oproti 2 %).

Laboratorní nálezy: u zdravých subjektů a pacientů léčených přípravkem Ranexa byla pozorována malá, klinicky nevýznamná reversibilní 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*.

4.9 Předávkování

Ve studii pacientů s anginou pectoris, kde se zkoumala snášenlivost perorálních vysokých dávek, docházelo ke zvýšení incidence závratí, neasey 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 postmarketingového sledování byly hlášeny případy úmyslného předávkování samotným přípravkem Ranexa nebo v kombinaci s jinými léky s fatálními následky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 Δ KPQ).

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 mm Hg).

Elektrokardiografické účinky: U pacientů léčených přípravkem Ranexa 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 dvouvrcholové 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), jíž se účastnilo 6 560 pacientů s akutním koronárním syndromem UA/NSTEMI (nestabilní angina pectoris/akutní infarkt myokardu bez elevace ST), se neprojevil žádný rozdíl mezi přípravkem Ranexa a placebem v riziku mortality z jakékoliv příčiny (relativní riziko ranolazin:placebo 0,99), náhlé srdeční smrti (relativní riziko ranolazin:placebo 0,87), či frekvence symptomaticky doložených arytmií (3,0 % oproti 3,1 %).

U 3 162 pacientů léčených přípravkem Ranexa ve studii MERLIN-TIMI 36 nebyly na základě sedmidenního Holterova monitorování pozorovány žádné proarytmické účinky. U pacientů léčených přípravkem Ranexa 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 přípravku Ranexa při léčbě pacientů s chronickou anginou pectoris, a to tehdy, kdy byl přípravek podáván samostatně nebo kdy přínos ostatních léků proti angině pectoris nedosahoval optima.

V klíčové studii CARISA se přípravek Ranexa 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 přípravkem Ranexa 750 mg dvakrát denně, 1000 mg dvakrát denně nebo placebem. Přípravek Ranexa v obou zkoumaných dávkách ve funkci přídatné terapie prokázal u nejnižší hodnoty po 12 týdnech vyšší účinnost než placebo u prodloužení doby zátěže. Nicméně doba trvání zátěže se u daných dvou dávek nelišila (24 sekund oproti placebo; $p \leq 0,03$).

Přípravek Ranexa 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 % zlepšení u mužů při úrovni dávkování 1 000 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 přípravek Ranexa přidával k léčbě amlodipinem 10 mg jednou denně (maximální deklarovaná dávka). Pět set šedesát pět pacientů bylo randomizováno do skupin, jimž byla ke konkomitantní léčbě amlodipinem 10 mg jednou denně podávána počáteční dávka přípravku Ranexa 500 mg dvakrát denně nebo placebo po dobu 1 týdne a poté následovalo 6 týdnů léčby přípravkem Ranexa 1000 mg dvakrát denně nebo placebem. 45 % účastníků studie dále dostávalo dlouhodobě působící nitráty. Přípravek Ranexa 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 určené pro stanovení dávek, MARISA, se ranolazin používal jako monoterapie. Sto devadesát jeden pacient byl randomizován do léčby přípravkem Ranexa 500 mg dvakrát denně, 1000 mg dvakrát denně, 1500 mg dvakrát denně a odpovídajícím placebem, a to vždy po dobu 1 týdne v koncepci zkříženého uspořádání studie. Přípravek Ranexa byl významně nadřazen placebu 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. Zlepšení v době zátěže bylo oproti placebu 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 záviselou na dávce. V této studii byla doba zátěže nejdelší ve skupině užívající 1500 mg, nicméně se projevoval disproportionální 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 přípravkem Ranexa a placebem, když se přidávaly ke standardní terapii (zahrnující beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, nitráty, protidestickové 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 event-driven studii (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 skladbě cílových ukazatelů (doba od prvního výskytu revaskularizace způsobené ischemií nebo hospitalizace způsobená ischemií bez revaskularizace) u skupiny ranolazinu (26,2%) oproti skupině placebo (28,3%), poměr rizika 0,95; 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. Riziko celkové mortality, kardiovaskulární smrti nebo závažné nežádoucí srdeční příhody (MACE) a hospitalizace kvůli srdečnímu selhání bylo stejné 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 přípravku Ranexa 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 přípravku Ranexa se zvyšuje více než proporčně 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 AUC_{0-12} v ustáleném stavu byla v průměru 13700 (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 [^{14}C]-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 podávání 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 [^{14}C]-ranolazinu. Bylo určeno velké množství metabolitů v lidské plazmě (47 metabolitů), moči (> 100 metabolitů) a stolici (25 metabolitů). Bylo určeno čtrnáct primárních metabolických drah, z nichž nejdůležitější je O-demethylace a N-dealkylace. Studie *in vitro* užívající lidské jaterní mikrosomy naznačují, že ranolazin se metabolizuje primárně CYP3A4, ale také CYP2D6. Při dávkách 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: Ve srovnání se subjekty vážícími 70 kg se odhaduje, že expozice subjektů vážících 40 kg je 1,4x vyšší.

Městnavé srdeční selhávání: Odhaduje se, že u městnavého srdečního selhávání 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 závažnou a závažnou 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 pětinasobně 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 mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech se závažnou poruchou funkce jater. Hodnota AUC ranolazinu nebyla ovlivněna u pacientů s mírnou poruchou funkce jater, ale zvýšila se 1,8x u pacientů se středně závažnou 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 v incidenci jakéhokoli 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 nebo 6,6násobně vyšší, než je očekáváno 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 těm získaných u lidí, byly pozorovány snížená fetální hmotnost a osifikace. Nebyla zaznamenána postnatální mortalita u mláďat, když byla expozice kojících matek 1,3násobně vyšší, než je očekáváno u lidí, zatímco při 3násobně vyšší expozici byla zaznamenána postnatální mortalita současně s důkazem vylučování ranolazinu do mléka potkanů. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky u novorozenech potkanů při podobné úrovni expozice, které byly pozorovány u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomocné látky pro všechny tablety ranolazinu s prodlouženým uvolňováním:

Karnaubský vosk

Hypromelóza

Magnesium-stearát

Kopolymer MA/EA 1:1

Mikrokrystalická celulóza

Hydroxid sodný

Oxid titaničitý

Další pomocné látky v tabletách 500 mg:

Makrogol

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Balení s blistry: 5 let

Balení s lahvičkou: 4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistry po 15 nebo 20 tabletách v jedné blistrové kartě. Jedna krabička obsahuje 2, 3 nebo 5 blistrových karet (30, 60, nebo 100 tablet) nebo jednu HDPE láhev obsahující 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/462/003 60 tablet v blistrovém balení

EU/1/08/462/004 60 tablet v lahvičce

EU/1/08/462/009 30 tablet v blistrovém balení

EU/1/08/462/010 100 tablet v blistrovém balení

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. července 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 6. března 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ranexa 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ranolazinum 750 mg.

Pomocné látky: Každá tableta obsahuje 0,04 mg azobarvivo E102 a 12,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Světle zelená oválná tableta, v níž je na jedné straně vyryto 750.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ranexa je indikován u dospělých jako přídavná 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

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

Dospělí: Doporučená počáteční dávka přípravku Ranexa 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. závrat', nausea nebo zvracení), může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa 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).

Poruchy činnosti ledvin: Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) (viz body 4.4, 4.8 a 5.2). Přípravek Ranexa je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.3 a 5.2).

Poruchy činnosti jater: Doporučuje se opatrně titrovat dávku u pacientů s mírnou poruchou činnosti jater (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Ranexa je kontraindikován u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou činnosti 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 hmotnost: Incidence nežádoucích účinků byla u pacientů s nízkou hmotností (≤ 60 kg) vyšší. Při titraci dávek u pacientů s nízkou hmotností je třeba postupovat s obezřetností (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Městnavé srdeční selhávání: při titraci dávek u pacientů se středně závažným až závažným městnavým srdečním selháváním (III.–IV. třída podle klasifikace NYHA) je třeba postupovat s obezřetností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Tablety Ranexa 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.

Závažná porucha činnosti ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2).

Středně závažná nebo závažná porucha činnosti jater (viz body 4.2 a 5.2).

Konkomitantní podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, inhibitorů proteázy HIV, klaritromycinu, telitromycinu, 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 titrace 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).
- Mírná porucha činnosti jater (viz body 4.2 a 5.2).
- Mírná až středně závažná porucha činnosti ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Starší osoby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s nízkou hmotností (≤ 60 kg) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti se středně těžkým až těžkým městnavým srdečním selháváním (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 přípravek Ranexa používá u pacientů, u kterých se vyskytuje kombinace několika těchto faktorů, je třeba často monitorovat nežádoucí účinky, a 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 přípravek

Ranexa s opatrností použít u těchto pacientů, pokud se u nich vyskytuje kombinace několika z výše uvedených rizikových faktorů.

Prodloužení QT: Ranolazin blokuje I_{Kr} a prodlužuje QTc interval v závislosti na dávce. Populační analýza kombinovaných dat pacientů a zdravých dobrovolníků prokázala, že směrnice vztahu koncentrace v plazmě a QTc byla odhadnuta na 2,4 ms na 1 000 ng/ml, což odpovídá přibližně zvýšení 2 až 7 ms v rozmezí plasmatické 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 QTc interval (viz též bod 4.5).

Interakce s jinými léčivými přípravky: předpokládá se, že podávání společně s induktory CYP3A4 způsobí neúčinnost. Přípravek Ranexa se nemá používat u pacientů léčených induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, fenytoinem, fenobarbitalem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou) (viz bod 4.5).

Poruchy činnosti 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 poruchami intolerance galaktózy, jako je Lappova laktázová deficience nebo glukózo-galaktózová malabsorpce, nesmí tento přípravek užívat.

Azobarvivo E102: Tento léčivý přípravek obsahuje azobarvivo E102, které může způsobit alergické reakce.

Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, tj. v podstatě je „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. Nausea, 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. Itrakonazolem, ketokonazolem, vorikonazolem, posakonazolem, inhibitory proteázy HIV, klaritromycinem, telitromycinem, 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. Erytromycinem, flukonazolem) se doporučuje provádět titraci dávek přípravku Ranexa s opatrností. Může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa (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 přípravku Ranexa s opatrností. Může být zapotřebí snížit titraci přípravku Ranexa (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 vystříhat zahájení léčby přípravkem Ranexa (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 přenášných P-gp.

Může být požadována úprava dávkování senzitivních CYP3A4 substrátů (např. simvastatin, lovastatin) a CYP3A4 substrátů s úzkým terapeutickým rozmezím (např. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus), protože Ranexa může zvýšit plasmatickou koncentraci těchto léčiv.

Dostupné údaje naznačují, že ranolazin je slabý inhibitor CYP2D6. Ranexa 750 mg podaná dvakrát denně zvyšuje plasmatické koncentrace metoprololu 1,8-krát. Expozice metoprololu nebo jiným substrátům CYP2D6 (např. propafenonu a flecainidu, nebo v menší míře tricyklickým antidepresivům a antipsychotikům) se tedy může při podávání společně s přípravkem Ranexa 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 přípravku Ranexa a digoxinu bylo hlášeno zvýšení koncentrací digoxinu v plazmě v průměru o 1,5násobek. Po zahájení a ukončení léčby přípravkem Ranexa je tedy třeba sledovat hladiny digoxinu.

Simvastatin: Metabolismus a clearance simvastatinu do značné míry závisí na CYP3A4. Přípravek Ranexa podávaný v dávce 1000 mg dvakrát denně zvýšil koncentrace laktonu simvastatinu, kyseliny simvastatinové v plazmě přibližně o dvojnásobek. Rhabdomyolýza byla spojována s vysokými dávkami simvastatinu. Při postmarketingovém sledování byly pozorovány případy rhabdomyolýzy u pacientů užívajících Ranexu a simvastatin. U pacientů užívajících jakoukoli dávku Ranexy omezte dávku simvastatinu na 20 mg jednou denně.

Atorvastatin: Ranexa v dávce 1000 mg dvakrát denně zvýšila $c_{\max}$ 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 přípravku Ranexa má být zváženo omezení dávky atorvastatinu a náležité klinické sledování.

Při užívání přípravku Ranexa má být zváženo omezení dávek i jiných statinů, metabolizovaných CYP3A4 (např. lovastatinu).

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

Léky přenášné 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 Ranexa v dávce 500 mg, respektive 1000 mg dvakrát denně. Expozice jinými substráty OCT2, zahrnujícími 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), erytromycin 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 známo. Přípravek Ranexa 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 kojene dítě nelze vyloučit. Přípravek Ranexa se nemá používat během kojení.

Fertilita: Reprodukční studie na zvířatech neindikovaly 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 přípravku Ranexa na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Přípravek Ranexa 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 přípravky Ranexa jsou, co do závažnosti, obecně mírné až středně závažné a často se projeví v prvních 2 týdnech léčby. Ty byly hlášeny během programu klinického vývoje fáze 3, do něž bylo zahrnuto celkem 1030 pacientů s chronickou anginou pectoris léčených přípravkem Ranexa.

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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

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, bolesti hlavy.

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

Vzácné: amnézie, snížená hladina vědomí, ztráta vědomí, poruchy koordinace, poruchy držení těla při chůzi, parosmie.

Není známo: myoklonus.

Poruchy oka

Méně časté: rozostřené vidění, poruchy zraku, dvojité vidění.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: závrať, 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, nausea.

Méně časté: bolesti 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: bolesti 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.

Vícenásobná vyšetření

Méně časté: zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina urey v krvi, prodloužený QTc interval, zvýšený počet krevních destiček nebo bílých krvinek, hmotnostní úbytek.

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 činnosti ledvin a osoby s nízkou hmotností: K nežádoucím příhodám docházelo obecně častěji u starších pacientů a u pacientů s poruchou činnosti 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 přípravkem Ranexa (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 závažnou poruchou činnosti ledvin (clearance kreatininu ≥ 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 nauseu (4 % oproti 2 %).

Typ a frekvence nežádoucích příhod hlášených u pacientů s nízkou hmotností (≤ 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 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 přípravkem Ranexa byla pozorována malá, klinicky nevýznamná reversibilní 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*.

4.9 Předávkování

Ve studii pacientů s anginou pectoris, kde se zkoumala snášenlivost perorálních vysokých dávek, docházelo ke zvýšení incidence závratí, nausea 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 postmarketingového sledování byly hlášeny případy úmyslného předávkování samotným přípravkem Ranexa nebo v kombinaci s jinými léky s fatálními následky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 mm Hg).

Elektrokardiografické účinky: U pacientů léčených přípravkem Ranexa 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 dvouvrcholové 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), jíž se účastnilo 6 560 pacientů s akutním koronárním syndromem UA/NSTEMI (nestabilní angina pectoris/akutní infarkt myokardu bez elevace ST), se neprojevil žádný rozdíl mezi přípravkem Ranexa a placebem v riziku mortality z jakékoliv příčiny (relativní riziko ranolazin:placebo 0,99), náhlé srdeční smrti (relativní riziko ranolazin:placebo 0,87), či frekvence symptomaticky doložených arytmií (3,0 % oproti 3,1 %).

U 3 162 pacientů léčených přípravkem Ranexa ve studii MERLIN-TIMI 36 nebyly na základě sedmidenního Holterova monitorování pozorovány žádné proarytmické účinky. U pacientů léčených přípravkem Ranexa 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 přípravku Ranexa při léčbě pacientů s chronickou anginou pectoris, a to tehdy, kdy byl přípravek podáván samostatně nebo kdy přínos ostatních léků proti angině pectoris nedosahoval optima.

V klíčové studii CARISA se přípravek Ranexa 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 přípravkem Ranexa 750 mg dvakrát denně, 1000 mg dvakrát denně nebo placebem. Přípravek Ranexa v obou zkoumaných dávkách ve funkci přídatné terapie prokázal u nejnižší hodnoty po 12 týdnech vyšší účinnost než placebo u prodloužení doby zátěže. Nicméně doba trvání zátěže se u daných dvou dávek nelišila (24 sekund oproti placebo; $p \leq 0,03$).

Přípravek Ranexa 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 % zlepšení u mužů při úrovni dávkování 1 000 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 přípravek Ranexa přidával k léčbě amlodipinem 10 mg jednou denně (maximální deklarovaná dávka). Pět set šedesát pět pacientů bylo randomizováno do skupin, jimž byla ke konkomitantní léčbě amlodipinem 10 mg jednou denně podávána počáteční dávka přípravku Ranexa 500 mg dvakrát denně nebo placebo po dobu 1 týdne a poté následovalo 6 týdnů léčby přípravkem Ranexa 1000 mg dvakrát denně nebo placebem. 45 % účastníků studie dále dostávalo dlouhodobě působící nitráty. Přípravek Ranexa 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 určené pro stanovení dávek, MARISA, se ranolazin používal jako monoterapie. Sto devadesát jeden pacient byl randomizován do léčby přípravkem Ranexa 500 mg dvakrát denně, 1000 mg dvakrát denně, 1500 mg dvakrát denně a odpovídajícím placebem, a to vždy po dobu 1 týdne v koncepci zkříženého uspořádání studie. Přípravek Ranexa byl významně nadřazen 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. Zlepšení v době 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 závisící na dávce. V této studii byla doba zátěže nejdelší ve skupině užívající 1500 mg, nicméně se projevoval 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 přípravkem Ranexa a placebem, když se přidávaly ke standardní terapii (zahrnující beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, nitráty, protidestičkové 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 event-driven studii (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 skladbě cílových ukazatelů (doba od prvního výskytu revaskularizace způsobené ischemií nebo hospitalizace způsobená ischemií bez revaskularizace) u skupiny ranolazinu (26,2%) oproti skupině placebo (28,3%), poměr rizika 0,95; 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. Riziko celkové mortality, kardiovaskulární smrti nebo závažné nežádoucí srdeční příhody (MACE) a hospitalizace kvůli srdečnímu selhání bylo stejné 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 přípravku Ranexa 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 přípravku Ranexa se zvyšuje více než proporčně 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 AUC_{0-12} v ustáleném stavu byla v průměru 13700 (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 [^{14}C]-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 podávání 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 [^{14}C]-ranolazinu. Bylo určeno velké množství metabolitů v lidské plazmě (47 metabolitů), moči (> 100 metabolitů) a stolici (25 metabolitů). Bylo určeno čtrnáct primárních metabolických drah, z nichž nejdůležitější je O-demethylace a N-dealkylace. Studie *in vitro* užívající lidské jaterní mikrosomy naznačují, že ranolazin se metabolizuje primárně CYP3A4, ale také CYP2D6. Při dávkách 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: Ve srovnání se subjekty vážícími 70 kg se odhaduje, že expozice subjektů vážících 40 kg je 1,4x vyšší.

Městnavé srdeční selhávání: Odhaduje se, že u městnavého srdečního selhávání 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 závažnou a závažnou 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 pětinasobně 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 mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech se závažnou poruchou funkce jater. Hodnota AUC ranolazinu nebyla ovlivněna u pacientů s mírnou poruchou funkce jater, ale zvýšila se 1,8x u pacientů se středně závažnou 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 v incidenci jakéhokoli 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 nebo 6,6násobně vyšší, než je očekáváno 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 těm získaných u lidí, byly pozorovány snížená fetální hmotnost a osifikace. Nebyla zaznamenána postnatální mortalita u mláďat, když byla expozice kojících matek 1,3násobně vyšší, než je očekáváno u lidí, zatímco při 3násobně vyšší expozici byla zaznamenána postnatální mortalita současně s důkazem vylučování ranolazinu do mléka potkanů. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky u novorozenech potkanů při podobné úrovni expozice, které byly pozorovány u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomocné látky pro všechny tablety ranolazinu s prodlouženým uvolňováním:

Karnaubský vosk

Hypromelóza

Magnesium-stearát

Kopolymer MA/EA 1:1

Mikrokrystalická celulóza

Hydroxid sodný

Oxid titaničitý

Další pomocné látky v tabletách 750 mg:

Triacetin

Monohydrát laktózy

Hlinitý lak brilantní modře (E133) a hlinitý lak tartrazinu (E102)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Balení s blistry: 5 let

Balení s lahvičkou: 4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistry po 15 nebo 20 tabletách v jedné blistrové kartě. Jedna krabička obsahuje 2, 3, nebo 5 blistrových karet (30, 60, nebo 100 tablet) nebo jednu HDPE láhev obsahující 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/462/005 60 tablet v blistrovém balení

EU/1/08/462/006 60 tablet v lahvičce

EU/1/08/462/011 30 tablet v blistrovém balení

EU/1/08/462/012 100 tablet v blistrovém balení

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. července 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 6. března 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Drážďany
Německo

nebo

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Německo

Ve vytištěné příbalové informaci léčivého přípravku musí být uvedeno jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP se předkládá každé tři roky.

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je třeba je předložit současně.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

Krabička obsahující blistr stripy nebo krabička obsahující HDPE láhev a štítek lahve.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ranexa 375 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
ranolazinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ranolazinum 375 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

30 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro perorální podání.
Polykejte celé. Nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/462/001 60 tablet v blistrovém balení
EU/1/08/462/002 60 tablet v lahvičce
EU/1/08/462/007 30 tablet v blistrovém balení
EU/1/08/462/008 100 tablet v blistrovém balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ranexa 375 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PVC/PVDC/Al blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ranexa 375 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
ranolazinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International O. L. S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Symbol slunce/měsíce

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

Krabička obsahující blistr stripy nebo krabička obsahující HDPE láhev a štítek lahve.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ranexa 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
ranolazinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ranolazinum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

30 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro perorální podání.
Polykejte celé. Nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/462/003 60 tablet v blistrovém balení
EU/1/08/462/004 60 tablet v lahvičce
EU/1/08/462/009 30 tablet v blistrovém balení
EU/1/08/462/010 100 tablet v blistrovém balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ranexa 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PVC/PVDC/Al blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ranexa 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
ranolazinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International O. L. S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Symbol slunce/měsíce

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

Krabička obsahující blistr stripy nebo krabička obsahující HDPE láhev a štítek lahve

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ranexa 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
ranolazinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ranolazinum 750 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje barvivo E102 a laktózu; další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro perorální podání.
Polykejte celé. Nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Lucembursko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/462/005 60 tablet v blistrovém balení
EU/1/08/462/006 60 tablet v lahvičce
EU/1/08/462/011 30 tablet v blistrovém balení
EU/1/08/462/012 100 tablet v blistrovém balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ranexa 750 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PVC/PVDC/Al blistry

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ranexa 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
ranolazinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International O. L. S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Symbol slunce/měsíce

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO PACIENTA

Ranexa 375 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním
Ranexa 500 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním
Ranexa 750 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním
ranolazinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ranexa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ranexa užívat
3. Jak se přípravek Ranexa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ranexa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK RANEXA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Ranexa je lék, který se používá v kombinaci s dalšími léky pro léčbu anginy pectoris, což je bolest na hrudi nebo nepříjemný pocit, který se objevuje kdekoli v horní části těla mezi krkem a horní částí břicha; často bývá způsobena tělesnou námahou nebo přílišnou aktivitou.

Pokud se necítíte lépe nebo pokud se Vám přitíží, musíte se poradit s lékařem.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK RANEXA UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Ranexa

- jestliže jste alergický/á na ranolazin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6 této příbalové informace,
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami,
- jestliže máte středně závažné nebo závažné problémy s játry,
- jestliže používáte určité léky pro léčbu bakteriálních infekcí (klaritromycin, telitromycin), plísňových infekcí (itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), infekce HIV (inhibitory proteázy), deprese (nefazodon) nebo poruch srdečního rytmu (např. chinidin, dofetilid nebo sotalol).

Upozornění a opatření

Před zahájením léčby přípravkem Ranexa se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte mírné nebo středně závažné problémy s ledvinami,
- jestliže máte mírné problémy s játry,
- jestliže jste někdy měli abnormální elektrokardiogram (EKG),
- jestliže jste starší osoba,
- jestliže máte nízkou hmotnost (60 kg nebo méně),
- jestliže trpíte srdečním selháváním.

Váš lékař může rozhodnout, že Vám dá nižší dávku, nebo může přijmout jiná bezpečnostní opatření, pokud se cokoliv z tohoto vztahuje na Vás.

Další léčivé přípravky a přípravek Ranexa

Neužívejte následující léky, pokud užíváte přípravek Ranexa:

- určité léky pro léčbu bakteriálních infekcí (klaritromycin, telitromycin), plísňových infekcí (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), infekce HIV (inhibitory proteázy), deprese (nefazodon) nebo poruch srdečního rytmu (např. chinidin, dofetilid nebo sotalol).

Před užitím přípravku Ranexa svého lékaře nebo lékárníka upozorněte, pokud užíváte:

- určité léky pro léčbu bakteriální infekce (erytromycin) nebo plísňové infekce (flukonazol), lék k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu (cyklosporin) nebo pokud užíváte některé léky na srdce, jako je diltiazem nebo verapamil. Tyto léky mohou zvyšovat počet nežádoucích účinků, jako je závrať, nevolnost nebo zvracení, což jsou možné nežádoucí účinky přípravku Ranexa (viz bod 4). Váš lékař se může rozhodnout, že Vám dá nižší dávku.
- léky pro léčbu epilepsie nebo jiných neurologických poruch (např. fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital); rifampicin jako léčbu infekce (např. tuberkulózy); nebo bylinné léčivé přípravky z třezalky tečkované, neboť tyto léky mohou snižovat účinnost přípravku Ranexa,
- léky na srdce obsahující digoxin nebo metoprolol, neboť Váš lékař může chtít změnit dávkování těchto léků po dobu, kdy budete užívat přípravek Ranexa,
- určité léky na léčbu alergií (např. terfenadin, astemizol, mizolastin), poruch srdečního rytmu (např. disopyramid, prokainamid) a deprese (např. imipramin, doxepin, amitriptylin), neboť tyto léky mohou mít vliv na Vaše EKG,
- určité léky pro léčbu deprese (bupropion), psychózy, infekce HIV (efavirenz) nebo rakoviny (cyklofosfamid).
- určité léky k léčbě vysokých hladin cholesterolu v krvi (např. simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Tyto léky mohou způsobit bolest svalů a poškození svalů. Váš lékař se může rozhodnout, že je třeba změnit dávkování těchto léků, když užíváte Ranexu.
- určité léky používané k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů (např. takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus). Pokud užíváte Ranexu, Váš lékař se může rozhodnout, že změní dávkování těchto léků.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Ranexa s jídlem a pitím

Přípravek Ranexa lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Po dobu léčby přípravkem Ranexa se nemá pít grapefruitový džus.

Těhotenství

Jste-li těhotná, neměla byste přípravek Ranexa užívat, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Kojení

Pokud kojíte, neměla byste přípravek Ranexa užívat. Kojíte-li, požádejte o radu svého lékaře.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie účinků přípravku Ranexa na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Požádejte svého lékaře, aby Vám poradil ohledně řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů.

Ranexa může vyvolávat nežádoucí účinky, jako je závrať (časté), rozostřené vidění (méně časté), stavy zmatenosti (méně časté), halucinace (méně časté), dvojité vidění (méně časté), obtíže s koordinací (vzácné), a ty mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud tyto příznaky plně neodezní.

Ranexa 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují azobarvivo E102. Toto barvivo může vyvolávat alergické reakce.

Ranexa 750 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují monohydrát laktózy. Pokud Vám Váš lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí na některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

3. JAK SE RANEXA UŽÍVÁ

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety polykejte vždy celé a zapíjejte je vodou. Tablety nedrťte, necucejte, nežvýkejte ani nelámejte na polovinu, neboť by tím mohl být postižen způsob, jakým se účinná látka z tablet uvolňuje do Vašeho organismu.

Počáteční dávkou pro dospělé je jedna 375 mg tableta dvakrát denně. Po 2–4 týdnech Vám lékař může dávku zvýšit, aby bylo dosaženo správného účinku. Maximální dávka přípravku Ranexa je 750 mg dvakrát denně.

Je důležité, abyste svému lékaři oznámil(a), pokud se u Vás vyskytnou takové nežádoucí účinky, jako je závrať nebo pocity na zvracení či zvracení. Lékař Vám může snížit dávku, nebo pokud toto nebude dostačující, může léčbu přípravkem Ranexa přerušit.

Použití u dětí a dospívajících

Děti a dospívající do 18 let věku nemají přípravek Ranexa užívat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ranexa, než jste měl(a)

Pokud náhodně užijete příliš mnoho tablet přípravku Ranexa nebo si vezmete vyšší dávku, než Vám doporučil Váš lékař, je důležité, abyste to svému lékaři neprodleně oznámil(a). Pokud se nemůžete spojit se svým lékařem, odeberte se na nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte s sebou zbylé tablety, včetně obalu a krabičky, aby pracovníci nemocnice snadno poznali, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ranexa

Pokud zapomenete užít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete, pokud se již neblíží čas další dávky (méně než 6 hodin). Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Měli byste přestat užívat přípravek Ranexa a neprodleně vyhledat svého lékaře, jestliže se u Vás projeví následující příznaky angioedému, což je sice vzácný stav, ale může být závažný:

- oteklý obličej, jazyk nebo hrdlo,
- potíže při polykání,
- kopřivka nebo dechové potíže.

Upozorněte svého lékaře, pokud se u Vás objeví běžné nežádoucí účinky, jako jsou závratě, pocity na zvracení nebo zvracení. Lékař Vám může snížit dávku nebo ukončit Vaši léčbu přípravkem Ranexa.

Další nežádoucí účinky, které se u Vás mohou projevit, zahrnují následující:

Časté nežádoucí účinky (objevují se u 1 až 10 uživatelů ze 100) jsou:

Zácpa
Závratě
Bolesti hlavy
Nevolnost, zvracení
Pocit slabosti

Méně časté nežádoucí účinky (objevují se u 1 až 10 uživatelů z 1000) jsou:

Poruchy čítí
Úzkost, nespavost, stavy zmatenosti, halucinace
Rozostřené vidění, poruchy vidění
Změny čítí (hmatu nebo chuti), třes, pocity malátnosti a únavy, spavost nebo ospalost, pocity na omdlení nebo mdloby, závratě při přechodu do stoje
Tmavá moč, krev v moči, obtížné močení
Dehydratace
Dechové potíže, kašel, krvácení z nosu
Dvojité vidění
Nadměrné pocení, svědění
Pocity plnosti či nadmutí
Návaly horka, nízký krevní tlak
Zvýšení hladiny látky zvané kreatinin nebo zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšený počet krevních destiček nebo bílých krvinek, změny v srdeční činnosti sledované EKG
Otoky kloubů, bolesti končetin
Nechutenství a/nebo úbytek hmotnosti
Svalové křeče, svalová slabost
Zvonění v uších a/nebo pocit točení hlavy
Bolesti žaludku nebo žaludeční potíže, zažívací potíže, sucho v ústech nebo nadýmání

Vzácné nežádoucí účinky (objevují se u 1 až 10 uživatelů z 10000) jsou:

Nedostatečná schopnost močit
Abnormální laboratorní hodnoty jaterních testů
Akutní selhání ledvin
Změny ve vnímání pachů, necitlivost úst nebo rtů, poruchy sluchu
Studený pot, vyrážka
Obtíže s koordinací
Snížení krevního tlaku při přechodu do stoje
Snížený stupeň vědomí nebo ztráta vědomí
Dezorientace
Pocity chladu v rukou a nohách
Kopřivka, alergická kožní reakce
Impotence
Neschopnost chůze v důsledku poruchy rovnováhy
Zánět slinivky břišní nebo střev

Ztráta paměti

Zúžení hrdla

Nízká hladina sodíku v krvi (hyponatremie), která může způsobit únavu a zmatenost, svalové záškuby, křeče a koma.

Neznámé nežádoucí účinky (frekvenci nelze z dostupných údajů určit) jsou:

Svalové záškuby

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK PŘÍPRAVEK RANEXA UCHOVÁVAT

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistr stripu s tabletami a na vnější straně krabičky či lahve za Použ. do:.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Ranexa obsahuje

Léčivou látkou v přípravku Ranexa je ranolazinum. Jedna tableta obsahuje ranolazinum 375 mg, 500 mg nebo 750 mg.

Pomocnými látkami jsou: hypromelóza, magnesium-stearát, kopolymer MA/EA 1:1, mikrokrytalická celulóza, hydroxid sodný, oxid titaničitý a karnaubský vosk.

Podle síly tablety obsahuje obal tablety také:

375mg tableta: makrogol, polysorbát 80, hlinitý lak indigokarmínu (E132)

500mg tableta: makrogol, mastek, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

750mg tableta: triacetin, monohydrát laktózy, hlinitý lak brilantní modře (E133) a hlinitý lak tartrazínu (E102)

Jak přípravek Ranexa vypadá a co obsahuje toto balení

Ranexa tablety s prodlouženým uvolňováním jsou tablety oválného tvaru.

375mg tablety jsou světle modré a na jedné straně je v nich vyryto 375.

500mg tablety jsou světle oranžové a na jedné straně je v nich vyryto 500.

750mg tablety jsou světle zelené a na jedné straně je v nich vyryto 750.

Ranexa se dodává v krabičkách obsahujících 30, 60, nebo 100 tablet v blistr stripech nebo 60 tablet v plastových lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Lucembursko

Výrobce

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Drážďany
Německo

nebo

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Německo

Další informace o tomto přípravku Vám poskytne místní zastoupení držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

"Берлин-Хеми/А. Менарини България"
ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A. Menarini Ceska republika
s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 17997320

Danmark

Menarini International Operations
Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

Malta

Menarini International Operations
Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

Menarini International Operations
Luxembourg S.A.
Tlf: +352 264976

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel : + 385 1 4821 361

România

Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.
Tel: +40 211 232 34 32

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Menarini International Operations
Luxembourg S.A.
Sími: +352 264976

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche
Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

Menarini International Operations
Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

United Kingdom

A. Menarini Farmaceutica Internazionale
S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.