

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranolazine/RAFARM 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Ranolazine/RAFARM 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Ranolazine/RAFARM 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 375 mg ρανολαζίνης.  
Έκδοχο με γνωστή δράση:  
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 6.75 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg ρανολαζίνης.  
Έκδοχο με γνωστή δράση:  
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 9.00 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε δισκίο περιέχει 750 mg ρανολαζίνης.  
Έκδοχο με γνωστή δράση:  
Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 0.05 mg αζοχρωστικού παράγοντα Ταρτραζίνη αργιλούχος λάκα E102 και 13.50 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ανοιχτό μπλε, επιμήκη δισκία μεγέθους 15.00mm x 7.20mm με ανάγλυφο το διακριτικό “RAN375” στη μία πλευρά και κενό στην άλλη όψη του δισκίου.

Κίτρινα, επιμήκη δισκία μεγέθους 16.50mm x 8.00mm με ανάγλυφο το διακριτικό “RAN500” στη μία πλευρά και κενό στην άλλη όψη του δισκίου.

Ανοιχτό πράσινο, επιμήκη δισκία μεγέθους 19.00mm x 9.20mm με ανάγλυφο το διακριτικό “RAN750” στη μία πλευρά και κενό στην άλλη όψη του δισκίου.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ranolazine ενδείκνυται σε ενήλικες ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής (όπως β-αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές του ασβεστίου).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Το Ranolazine διατίθεται ως δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 375 mg, 500 mg, και 750 mg.

Ενήλικες: Η συνιστώμενη αρχική δόση ranolazine είναι 375 mg δύο φορές ημερησίως. Έπειτα από 2-4 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτηθεί στα 500 mg δύο φορές ημερησίως και, σύμφωνα με την απόκριση του ασθενούς, να τιτλοδοτηθεί περαιτέρω σε μέγιστη συνιστώμενη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν κάποιος ασθενής παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. ζάλη, ναυτία, ή έμετο), ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranolazine σε 500 mg ή 375 mg δύο φορές ημερησίως. Εάν τα συμπτώματα δεν επιλυθούν έπειτα από την ελάττωση της δόσης, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

#### Συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp):

Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη) ή αναστολείς της P-gp (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη) (βλ παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία: Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, και 5.2). Το Ranolazine αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία: Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Ranolazine αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένοι: Η τιτλοδότηση δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη ρανολαζίνη λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.8).

Χαμηλό σωματικό βάρος: Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ( $\leq 60$  kg). Η τιτλοδότηση δόσης σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, και 5.2).

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF): Η τιτλοδότηση δόσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή CHF (NYHA Τάξης III–IV) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ranolazine σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Ranolazine/RAFARM θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην συνθλίβονται, σπάζονται ή μασώνται. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Συγχορήγηση αντιαρρυθμικών Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη) ή Τάξης III (π.χ. δοφετιλίδη, σοταλόλη) εκτός της αμιωδαρόνης.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση ή η ανοδική τιτλοδότηση σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή:

- Συγχορήγηση μέτριων αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Συγχορήγηση αναστολέων της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
- Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30–80 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ηλικιωμένοι (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ( $\leq 60$  kg) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (ΝΥΗΑ Τάξης III-IV) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με συνδυασμό αυτών των παραγόντων, αναμένονται επιπλέον αυξήσεις έκθεσης. Δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανόν να παρουσιαστούν. Εάν το Ranolazine χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συνδυασμό διαφόρων τέτοιων παραγόντων, η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων συμβάντων θα πρέπει να είναι συχνή, η δόση να μειώνεται, και η θεραπεία να διακόπτεται, εάν απαιτείται.

Ο κίνδυνος για αυξημένη έκθεση που οδηγεί σε ανεπιθύμητα συμβάντα σε αυτές τις διαφορετικές υποομάδες είναι υψηλότερος σε ασθενείς με έλλειψη δραστηριότητας του CYP2D6 (με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, PM) παρά σε άτομα με μεταβολική ικανότητα για το CYP2D6 (με εκτενή μεταβολική ικανότητα, EM) (βλ. παράγραφο 5.2). Οι παραπάνω προφυλάξεις βασίζονται στον κίνδυνο σε έναν CYP2D6 PM ασθενή, και χρειάζονται όταν δεν είναι γνωστή η κατάσταση CYP2D6. Υπάρχει μικρότερη ανάγκη για προφυλάξεις σε ασθενείς με κατάσταση CYP2D6 EM. Εάν η κατάσταση CYP2D6 του ασθενούς έχει προσδιοριστεί (π.χ. με προσδιορισμό γονότυπου) ή είναι προηγουμένως γνωστό ότι είναι EM, το Ranolazine μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς όταν έχουν συνδυασμό διαφόρων από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου.

##### Παρατεταμένο διάστημα QT:

Η ρανολαζίνη αναστέλλει το  $I_{Kr}$  και παρατείνει το διάστημα QTc με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Μια πληθυσμιακή ανάλυση συνδυασμένων δεδομένων από ασθενείς και υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι η κλίση της σχέσης συγκέντρωσης-QTc στο πλάσμα εκτιμήθηκε ότι είναι 2,4 msec ανά 1.000 ng/ml, που είναι περίπου ίσο με αύξηση κατά 2 έως 7 msec κατά το εύρος της συγκέντρωσης στο πλάσμα για ρανολαζίνη 500 έως 1.000 mg δύο φορές ημερησίως. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ιστορικό συγγενούς ή οικογενειακού συνδρόμου μακρού QT, ασθενών με γνωστή επίκτητη παράταση στο διάστημα QT, και ασθενών στους οποίους χορηγούνται φάρμακα που επηρεάζουν το διάστημα QTc (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

##### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα:

Η συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A4 αναμένεται να οδηγήσει σε έλλειψη της αποτελεσματικότητας. Το Ranolazine δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλσαμόχορτο) (βλ. παράγραφο 4.5).

##### Νεφρική δυσλειτουργία:

Η νεφρική λειτουργία μειώνεται με την ηλικία και επομένως είναι σημαντικό να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία σε τακτά διαστήματα κατά τη θεραπεία με ρανολαζίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.8, και 5.2).

##### Λακτόζη:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### Αζοχρωστικός παράγοντας E102:

Το Ranolazine/RAFARM 750mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει τον αζοχρωστικό παράγοντα Ταρτραζίνη αργιλούχος λάκα E102 ο οποίος ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Νάτριο: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Οι επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ρανολαζίνη

##### Αναστολείς του CYP3A4 ή της P-gr:

Η ρανολαζίνη είναι ένα υπόστρωμα του κυτοχρώματος CYP3A4. Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης στο πλάσμα. Το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη δόση (π.χ. ναυτία, ζάλη) μπορεί επίσης να αυξηθεί με αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με κετοконаζόλη 200 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε την AUC της ρανολαζίνης κατά 3,0 έως 3,9 φορές κατά τη θεραπεία με ρανολαζίνη. Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη) με ρανολαζίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ο χυμός του γκρέιπφρουτ είναι επίσης ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4.

Η διλτιαζέμη (180 έως 360 mg άπαξ ημερησίως), ένας μετρίως ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, προκαλεί δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 1,5 έως 2,4 φορές. Προσεκτική τιτλοδότηση του Ranolazine συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται διλτιαζέμη και άλλοι μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη). Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranolazine (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η ρανολαζίνη είναι ένα υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr). Οι αναστολείς της P-gr (π.χ. κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη) αυξάνουν τα επίπεδα ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η βεραπαμίλη (120 mg τρεις φορές ημερησίως) αυξάνει τις συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 2,2 φορές. Προσεκτική τιτλοδότηση δόσης του Ranolazine συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αναστολείς της P-gr. Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranolazine (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### Επαγωγείς του CYP3A4:

Η ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως) μειώνει τις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά περίπου 95%. Η έναρξη της θεραπείας με το Ranolazine θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη χορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλσαμόχορτο) (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Αναστολείς του CYP2D6:

Η ρανολαζίνη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2D6, επομένως οι αναστολείς αυτού του ενζύμου μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η παροξετίνη, ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, σε δόση 20 mg άπαξ ημερησίως, αύξησε τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης 1000 mg δύο φορές ημερησίως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση κατά 1,2 φορά κατά μέσο όρο. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Σε επίπεδο δόσης 500 mg δύο φορές ημερησίως, η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 μπορεί να καταλήξει σε αύξηση στην AUC της ρανολαζίνης κατά περίπου 62%.

##### Οι επιδράσεις της ρανολαζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ρανολαζίνη είναι ένας μέτριος έως ισχυρός αναστολέας της P-gr και ένας ήπιος αναστολέας του CYP3A4, και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-gr ή CYP3A4 στο πλάσμα. Η κατανομή στους ιστούς φαρμάκων που μεταφέρονται από την P-gr μπορεί να αυξηθεί.

Προσαρμογή της δόσης των ευαίσθητων υποστρωμάτων CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη) και CYP3A4 υποστρωμάτων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να απαιτηθεί καθώς το Ranolazine μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων αυτών.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ρανολαζίνη είναι ένας ήπιος αναστολέας του CYP2D6. Το RANOLAZINE 750 αυξάνει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της μετοπρολόλης κατά 1,8. Ως εκ τούτου, η έκθεση σε μετοπρολόλη ή άλλα υποστρώματα CYP2D6 (π.χ. προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη ή, σε μικρότερο βαθμό, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά) μπορεί να είναι αυξημένη κατά τη συγχορήγηση με Ranolazine, και μικρότερες δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να απαιτείται.

Το ενδεχόμενο για αναστολή του CYP2B6 δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με υποστρώματα CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη, εφαιβιρένζη, κυκλοφωσφαμίδη).

#### Διγοξίνη:

Αύξηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στο πλάσμα κατά μέσο όρο 1,5 φορά έχει αναφερθεί όταν το Ranolazine και η διγοξίνη συγχορηγούνται. Επομένως, τα επίπεδα διγοξίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται έπειτα από την έναρξη και τη λήξη της θεραπείας με το Ranolazine.

#### Σιμβαστατίνη:

Ο μεταβολισμός και η κάθαρση της σιμβαστατίνης εξαρτώνται κατά πολύ από το CYP3A4. Δόση Ranolazine 1000 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της σιμβαστατίνης λακτόνης, του οξέος σιμβαστατίνης κατά περίπου 2 φορές. Η ραβδομύλυση έχει συσχετισθεί με υψηλές δόσεις σιμβαστατίνης και σύμφωνα με την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία, περιπτώσεις ραβδομύλυσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Ranolazine και σιμβαστατίνη. Περιορισμός της δόσης της σιμβαστατίνης σε 20mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε δόση Ranolazine.

#### Ατορβαστατίνη:

Το Ranolazine 1000mg, 2 φορές ημερησίως, αύξησε την C<sub>max</sub> και την AUC της ατορβαστατίνης 80mg, 1 φορά ημερησίως, κατά 1.4 και 1.3 αντίστοιχα και αλλάξε την C<sub>max</sub> και AUC των μεταβολίτων της ατορβαστατίνης λιγότερο από 35%. Περιορισμός της δόσης της ατορβαστατίνης και κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μπορεί να ληφθούν υπόψη κατά την χορήγηση του Ranolazine.

Περιορισμός της δόσης άλλων στατινών, που μεταβολίζονται από την CYP3A4 (π.χ. Λοβαστατίνη) μπορεί να ληφθεί υπόψη κατά τη λήψη του Ranolazine.

#### Τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους:

Αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του τακρόλιμους, ένα υπόστρωμα CYP3A4, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από χορήγηση ρανολαζίνης. Συνιστάται τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα να παρακολουθούνται όταν συγχορηγούνται Ranolazine και τακρόλιμους και ότι η δόσολογία του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα. Αυτό επίσης συνιστάται για άλλα CYP3A4 υποστρώματα με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους).

#### Φάρμακα που μεταφέρονται από τον οργανικό κατιονικό μεταφορέα -2 (OCT2):

Η έκθεση του πλάσματος στη μετοπρολόλη (1000mg 2 φορές την ημέρα) αυξήθηκε κατά 1.4 και 1.8 φορές σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όταν συγχορηγήθηκε με Ranolazine 500mg και 1000mg 2 φορές ημερησίως αντίστοιχα. Η έκθεση των άλλων υποστρωμάτων OCT2, περιλαμβανομένης χωρίς όμως να περιορίζεται στην πινδολόλη και την βαρενικλίνη, μπορεί να επηρεαστεί σε παρόμοιο βαθμό.

Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ότι η συγχορηγούμενη θεραπεία ρανολαζίνης με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc ενδέχεται να προκαλέσει μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση και να αυξήσει τον πιθανό κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων περιλαμβάνουν ορισμένα αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), ορισμένα αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη), ερυθρομυκίνη, και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. ιμιπραμίνη, δοξεπίνη, αμιτριπτυλίνη).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση:

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ρανολαζίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Ranolazine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Θηλασμός:

Είναι άγνωστο εάν η ρανολαζίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ρανολαζίνης στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ρανολαζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό.

#### Γονιμότητα:

Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν δείχνουν δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της ρανολαζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Ranolazine στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Ranolazine ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, θολή όραση, διπλωπία, συγχυτική κατάσταση, μη φυσιολογικός συντονισμός και ψευδαισθήσεις (βλ. παράγραφο 4.8), που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν το Ranolazine είναι γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και συχνά αναπτύσσονται εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας. Αυτές αναφέρθηκαν κατά τη Φάση 3 του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, η οποία περιλάμβανε συνολικά 1.030 ασθενείς με χρόνια στηθάγχη στους οποίους χορηγήθηκε Ranolazine.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα, που θεωρούνται ότι το λιγότερο σχετίζονται πιθανώς με τη θεραπεία, καταγράφονται παρακάτω κατά οργανικό σύστημα, κατηγορία οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

*Όχι συχνές:* ανορεξία, μειωμένη όρεξη, αφυδάτωση.

*Σπάνιες:* υπονατριαιμία

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

*Όχι συχνές:* άγχος, αϋπνία, συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις.

*Σπάνιες:* αποπροσανατολισμός.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

*Συχνές:* ζάλη, κεφαλαλγία.

*Όχι συχνές:* λήθαργος, συγκοπή, υπαισθησία, υπνηλία, τρόμος, ζάλη θέσης παραισθησία.

*Σπάνιες:* αμνησία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, απώλεια συνείδησης, μη φυσιολογικός συντονισμός, διαταραχή βαδίσματος, παροσμιά.

*Μη γνωστές:* μυόκλονος

#### Οφθαλμικές διαταραχές

*Όχι συχνές:* θολή όραση, οπτική διαταραχή, διπλωπία.

#### Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

*Όχι συχνές:* ίλιγγος, εμβοές.  
*Σπάνιες:* έκπτωση της ακουστικής οξύτητας.

#### Αγγειακές διαταραχές

*Όχι συχνές:* εξάψεις, υπόταση.  
*Σπάνιες:* περιφερική ψυχρότητα, ορθοστατική υπόταση.

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

*Όχι συχνές:* δύσπνοια, βήχας, επίσταξη.  
*Σπάνιες:* συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού.

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

*Συχνές:* δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία.  
*Όχι συχνές:* κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, δυσφορία του στομάχου.  
*Σπάνιες:* παγκρεατίτιδα, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, στοματική υπαισθησία.

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

*Όχι συχνές:* κνησμός, υπερίδρωση.  
*Σπάνιες:* αγγειοοίδημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, κρύος ιδρώτας, εξάνθημα.

#### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

*Όχι συχνές:* πόνος στα άκρα, μυϊκές κράμπες, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία.

#### Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

*Όχι συχνές:* δυσουρία, αιματουρία, χρωματουρία.  
*Σπάνιες:* οξεία νεφρική ανεπάρκεια, κατακράτηση ούρων.

#### Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

*Σπάνιες:* στυτική δυσλειτουργία.

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

*Συχνές:* εξασθένιση.  
*Όχι συχνές:* κόπωση, περιφερικό οίδημα.

#### Παρακλινικές εξετάσεις

*Όχι συχνές:* αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, παρατεταμένο διορθωμένο διάστημα QT, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ή λευκών αιμοσφαιρίων, μειωμένο σωματικό βάρος.  
*Σπάνιες:* αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν γενικά παρόμοιο στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Σε αυτή της μακράς διάρκειας μελέτη, αναφέρθηκε επίσης οξεία νεφρική ανεπάρκεια με συχνότητα εμφάνισης λιγότερο από 1% στους ασθενείς με placebo και με ranolazine. Αξιολογήσεις σε ασθενείς οι οποίοι ενδεχομένως να θεωρούνται υψηλότερου κίνδυνου για παρουσίαση ανεπιθύμητων συμβάντων όταν τους χορηγούνται άλλα αντιστηθαγικά φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. ασθενείς με διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I και II, ή αποφρακτική νόσο των αεραγωγών, επιβεβαίωσαν ότι οι καταστάσεις αυτές δεν σχετίζονταν με κλινικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων.

Αυξημένη επίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων παρατηρήθηκε ανάμεσα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ranolazine στη μελέτη RIVER-PCI (PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) (βλ. παράγραφο 5.1) όπου ασθενείς με ατελή επαναγγείωση μετά-PCI έλαβαν ranolazine έως 1000mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (placebo) για περίπου 70 εβδομάδες. Σε αυτήν τη μελέτη, υπήρχε υψηλότερη συχνότητα αναφορών για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα με ρανολαζίνη (2,2% έναντι 1,0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Επίσης, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο συνέβη συχνότερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ranolazine 1000 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,0% έναντι 0,2% αντίστοιχα)· ωστόσο, η επίπτωση εγκεφαλικού ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (ranolazine 1,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,5%).

#### Ηλικιωμένοι, νεφρική δυσλειτουργία, και χαμηλό σωματικό βάρος:

Γενικά, ανεπιθύμητα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, αυτά τα είδη συμβάντων σε αυτές τις υποομάδες ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό. Από τα πιο συχνά αναφερόμενα, τα ακόλουθα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά με το Ranolazine (διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες) σε ηλικιωμένους (ηλικίας  $\geq 75$  ετών) παρά σε νεότερους (ηλικίας  $< 75$  ετών): δυσκοιλιότητα (8% έναντι 5%), ναυτία (6% έναντι 3%), υπόταση (5% έναντι 1%), και έμετος (4% έναντι 1%).

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$ -80 ml/min) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $> 80$  ml/min), τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα και οι διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες περιλάμβαναν: δυσκοιλιότητα (8% έναντι 4%), ζάλη (7% έναντι 5%), και ναυτία (4% έναντι 2%).

Γενικά, το είδος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ( $\leq 60$  kg) ήταν παρόμοια με εκείνα σε ασθενείς με υψηλότερο σωματικό βάρος ( $> 60$  kg). Ωστόσο, οι διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες των ακόλουθων συχνών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος παρά σε βαρύτερους ασθενείς: ναυτία (14% έναντι 2%), έμετος (6% έναντι 1%), και υπόταση (4% έναντι 2%).

#### Εργαστηριακά ευρήματα:

Μικρές, κλινικά ασήμαντες, αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα κρεατινίνης ορού έχουν παρατηρηθεί σε υγιή άτομα και σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranolazine. Δεν υπήρχε νεφρική τοξικότητα που να σχετίζεται με αυτά τα ευρήματα. Μια μελέτη για τη νεφρική λειτουργία σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης, χωρίς μεταβολή στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης συμβατό με αναστολή της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε μια μελέτη ανεκτικότητας υψηλής από του στόματος δόσης σε ασθενείς με στηθάγχη, η συχνότητα εμφάνισης ζάλης, ναυτίας, και εμέτου αυξήθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπρόσθετα αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων, παρατηρήθηκε διπλωπία, λήθαργος, και συγκοπή σε μια μελέτη ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας σε υγιείς εθελοντές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Περίπου το 62% της ρανολαζίνης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες πλάσματος, και επομένως, η πλήρης κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης είναι απίθανη.

Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, υπήρξαν αναφορές σκόπιμης υπερδοσολογίας μόνο με Ranolazine ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με θανατηφόρα/ος έκβαση.



## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Φάρμακα για την θεραπεία των καρδιακών παθήσεων, άλλα καρδιακά σκευάσματα, κωδικός ATC: C01EB18

#### Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της ρανολαζίνης είναι γενικά άγνωστος. Η ρανολαζίνη ενδέχεται να έχει ορισμένες αντιστηθαγγκικές επιδράσεις μέσω αναστολής των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου στα καρδιακά κύτταρα. Αυτό μειώνει την ενδοκυτταρική συσσώρευση νατρίου και συνεπώς μειώνει την ενδοκυτταρική υπερφόρτωση με ασβέστιο. Η ρανολαζίνη, μέσω της δράσης της να μειώνει τα επαναπολωτικά ρεύματα ιόντων νατρίου, θεωρείται ότι μειώνει αυτές τις ενδοκυτταρικές ιοντικές ανισορροπίες κατά την ισχαιμία. Αυτή η μείωση σε κυτταρική υπερφόρτωση με ασβέστιο αναμένεται να βελτιώσει τη χαλάρωση του μυοκαρδίου και επομένως να μειώσει τη διαστολική δυσκαμψία της αριστερής κοιλίας. Κλινική ένδειξη της αναστολής των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου από τη ρανολαζίνη παρέχεται από σημαντική βράχυνση του διαστήματος QTc και από βελτίωση στη διαστολική χαλάρωση σε μια ανοικτή μελέτη 5 ασθενών με σύνδρομο μακρού QT (LQT3 έχοντας την SCN5A ΔΚΡQ γονιδιακή μετάλλαξη).

Αυτές οι επιδράσεις δεν εξαρτώνται από τις μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό, στην αρτηριακή πίεση ή στην αγγειοδιαστολή.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### Αιμοδυναμικές επιδράσεις:

Ελάχιστες μειώσεις στο μέσο καρδιακό ρυθμό (< 2 κτύποι ανά λεπτό) και στη μέση συστολική αρτηριακή πίεση (< 3 mmHg) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ρανολαζίνη είτε μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγγκικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ελεγχόμενες μελέτες.

##### Ηλεκτροκαρδιογραφικές επιδράσεις:

Αυξήσεις στο διάστημα QT σχετιζόμενες με τη δόση και τη συγκέντρωση πλάσματος (περίπου 6 msec στα 1.000 mg δύο φορές ημερησίως), μειώσεις στο εύρος κύματος T και σε ορισμένες περιπτώσεις κόμβωση των κυμάτων T έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranolazine. Αυτές οι επιδράσεις της ρανολαζίνης στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας πιστεύεται ότι προκύπτουν από αναστολή των ταχέων επανορθωτικών ρευμάτων ιόντων καλίου, η οποία παρατείνει το δυναμικό δράσης της κοιλίας και από αναστολή των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου, η οποία μικραίνει το δυναμικό δράσης της κοιλίας. Μια πληθυσμιακή ανάλυση συνδυασμένων δεδομένων από 1.308 ασθενείς και υγιείς εθελοντές κατέδειξε μέση αύξηση στο QTc από τη βασική γραμμή κατά 2,4 msec ανά 1000 ng/ml συγκέντρωσης ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η τιμή αυτή είναι συνεπής με τα δεδομένα από πιλοτικές κλινικές μελέτες, όπου οι μέσες αλλαγές από τη βασική γραμμή στο QTcF (τύπος του Fridericia) έπειτα από δόσεις 500 και 750 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 1,9 και 4,9 msec, αντιστοίχως. Η κλίση είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία.

Σε μια μεγάλη μελέτη έκβασης (MERLIN-TIMI 36) σε 6.560 ασθενείς με ACS με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST UA/NSTEMI, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ του Ranolazine και του εικονικού φαρμάκου στον κίνδυνο θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,99), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,87), ή στη συχνότητα συμπτωματικά τεκμηριωμένων αρρυθμιών (3,0% έναντι 3,1%).

Δεν παρατηρήθηκαν προαρρυθμικές επιδράσεις σε 3.162 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranolazine βάσει μιας 7ήμερης παρακολούθησης Holter στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Υπήρξε σημαντικά

χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς στους χορηγήθηκε το Ranolazine (80%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (87%), περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας  $\geq 8$  κτύπους (5% έναντι 8%).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Κλινικές μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Ranolazine στη θεραπεία ασθενών με χρόνια στηθάγχη, χρησιμοποιούμενο είτε μόνο είτε όταν το όφελος από άλλα αντιστηθαγγικά φαρμακευτικά προϊόντα ήταν υποβέλτιστο.

Στην πιλοτική μελέτη, CARISA, το Ranolazine προστέθηκε στη θεραπεία με ατενολόλη 50 mg άπαξ ημερησίως, αμλοδιπίνη 5 mg άπαξ ημερησίως, ή διλτιαζέμη 180 mg άπαξ ημερησίως. Οκτακόσιοι είκοσι τρεις ασθενείς (23% γυναίκες) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία διάρκειας 12 εβδομάδων με χορήγηση Ranolazine 750 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Το Ranolazine κατέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο σε παρατεταμένο χρόνο άσκησης σε κατάσταση ύφεσης σε 12 εβδομάδες και για τις δύο δόσεις που μελετήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία. Ωστόσο, δεν υπήρξε διαφορά στη διάρκεια της άσκησης μεταξύ των δύο δόσεων (24 δευτερόλεπτα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο,  $p \leq 0,03$ ).

Το Ranolazine είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των επεισοδίων στηθάγχης ανά εβδομάδα και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης βραχείας δράσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναπτύχθηκε ανοχή στη ρανολαζίνη κατά τη θεραπεία και δεν παρατηρήθηκε ξανά αύξηση στα στηθαγγικά επεισόδια έπειτα από απότομη διακοπή.

Η βελτίωση της διάρκειας της άσκησης στις γυναίκες ήταν περίπου 33% της βελτίωσης στους άντρες στο επίπεδο δόσης των 1.000 mg δύο φορές ημερησίως. Ωστόσο, άντρες και γυναίκες είχαν παρόμοιες μειώσεις στη συχνότητα επεισοδίων στηθάγχης και κατανάλωσης νιτρογλυκερίνης. Δεδομένων των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και της παρόμοιας αποτελεσματικότητας στα 750 και 1000 mg δύο φορές ημερησίως, συνιστάται μέγιστη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε μια δεύτερη μελέτη, την ERICA, το Ranolazine προστέθηκε στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (η μέγιστη επισημασμένη δόση). Πεντακόσιοι εξήντα πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μια αρχική δόση Ranolazine 500 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 1 εβδομάδα, και ακολούθησαν 6 εβδομάδες θεραπείας με Ranolazine 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, πέραν της συγχορηγούμενης θεραπείας με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως. Επιπρόσθετα, το 45% του πληθυσμού της μελέτης έλαβε επίσης νιτρώδη μακράς δράσεως. Το Ranolazine είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των επεισοδίων στηθάγχης ανά εβδομάδα ( $p = 0,028$ ) και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης βραχείας δράσης ( $p = 0,014$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ο μέσος αριθμός τόσο των επεισοδίων στηθάγχης όσο και των δισκίων νιτρογλυκερίνης που καταναλώθηκαν μειώθηκε κατά περίπου ένα ανά εβδομάδα.

Στην κύρια μελέτη εύρεσης δοσολογίας, MARISA, η ρανολαζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία. Εκατόν ενενήντα ένας ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με χορήγηση Ranolazine 500 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως, 1.500 mg δύο φορές ημερησίως, και εικονικό φάρμακο, καθένα για μια εβδομάδα σε διασταυρούμενο σχεδιασμό. Το Ranolazine ήταν σημαντικά ανώτερο του εικονικού φαρμάκου στην παράταση του χρόνου άσκησης, του χρόνου στηθάγχης, και του χρόνου σε 1 mm κατάσπαση του διαστήματος ST σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν με παρατηρούμενη σχέση δόσης-απόκρισης. Η βελτίωση στη διάρκεια της άσκησης ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και για τις τρεις δόσεις ρανολαζίνης από 24 δευτερόλεπτα στα 500 mg δύο φορές ημερησίως έως 46 δευτερόλεπτα στα 1500 mg δύο φορές ημερησίως, παρουσιάζοντας απόκριση που σχετίζεται με τη δόση. Στη μελέτη αυτή, η διάρκεια της άσκησης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των 1.500 mg. Ωστόσο, υπήρξε μια δυσανάλογη αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες, και η δόση των 1.500 mg δεν μελετήθηκε περαιτέρω.

Σε μια μεγάλη μελέτη έκβασης (MERLIN-TIMI 36) σε 6.560 ασθενείς με ACS με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (UA/NSTEMI), δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,99), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,87), ή στη συχνότητα

συμπτωματικά τεκμηριωμένων αρρυθμιών (3,0% έναντι 3,1%) μεταξύ του Ranolazine και του εικονικού φαρμάκου όταν προστέθηκε στην τυπική ιατρική θεραπεία (όπου περιλαμβάνονταν β αποκλειστές, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα λιπίδια, και αναστολείς MEA). Περίπου οι μισοί ασθενείς στην MERLIN-TIMI 36 είχαν ιστορικό στηθάγχης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διάρκεια της άσκησης ήταν 31 δευτερόλεπτα μεγαλύτερη στους ασθενείς που έπαιρναν ρανολαζίνη έναντι των ασθενών που έπαιρναν εικονικό φάρμακο ( $p = 0,002$ ). Το ερωτηματολόγιο του Σηάτλ για τη στηθάγχη έδειξε σημαντικές επιδράσεις σε διάφορες διαστάσεις, περιλαμβανομένης της συχνότητας της στηθάγχης ( $p < 0,001$ ), σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Μόνο μια μικρή αναλογία μη καυκάσιων περιλήφθηκε στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε μη καυκάσιους.

Σε μία φάση 3, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθοδηγούμενη από συμβάντα μελέτη (RIVER-PCI) σε 2604 ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με ιστορικό χρόνιας στηθάγχης και ατελούς επαναγγείωσης μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν έως τα 1000 mg δύο φορές ημερησίως (δοσολογία μη εγκεκριμένη στην παρούσα ΠΧΠ). Καμία σημαντική διαφορά δεν σημειώθηκε στο σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την πρώτη επαναγγείωση εξαιτίας ισχαιμίας ή νοσηλείας εξαιτίας ισχαιμίας χωρίς επαναγγείωση) στην ομάδα της ρανολαζίνης (26,2%) έναντι της ομάδας με εικονικό φάρμακο (28,3%) αναλογία κινδύνου 0,95, 95% CI 0,82-1,10  $p = 0,48$ . Ο κίνδυνος θνητότητας όλων των αιτιών, ο καρδιαγγειακός θάνατος ή μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) και η νοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας στον συνολικό πληθυσμό, ωστόσο, τα MACE αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών που θεραπεύονταν με ρανολαζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (17,0% έναντι 11,3%, αντίστοιχα). Επιπλέον υπήρχε μία αριθμητική αύξηση στη θνητότητα από κάθε αιτία σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών (9,2% έναντι 5,1%,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση Ranolazine, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος ( $C_{max}$ ) παρατηρήθηκαν συνήθως μεταξύ 2 και 6 ωρών. Σταθερή κατάσταση γενικά επιτυγχάνεται εντός 3 ημερών με δοσολογία δύο φορές ημερησίως.

### Απορρόφηση:

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ρανολαζίνης έπειτα από του στόματος χορήγηση δισκίων ρανολαζίνης άμεσης αποδέσμευσης, Ranolazine/RAFARM κυμαινόταν από 35%–50%, με μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Η έκθεση στο Ranolazine αυξάνει περισσότερο από αναλογικά με τη δόση. Υπήρχε αύξηση κατά 2,5 έως 3 φορές της AUC σε σταθερή κατάσταση καθώς η δόση αυξήθηκε από 500 mg σε 1000 mg δύο φορές ημερησίως. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση ήταν, κατά μέσο όρο, περίπου 1770 (SD 1040) ng/ml, και η AUC<sub>0-12</sub> σε σταθερή κατάσταση ήταν, κατά μέσο όρο, 13.700 (SD 8290) ng x h/ml, έπειτα από μια δόση των 500 mg δύο φορές ημερησίως. Η τροφή δεν επηρεάζει το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της ρανολαζίνης.

### Κατανομή:

Περίπου το 62% της ρανολαζίνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη και ασθενώς στην αλβουμίνη. Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 180 l.

### Αποβολή:

Η ρανολαζίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Λιγότερο από το 5% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα και στα κόπρανα. Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος δόσης 500 mg [<sup>14</sup>C]-ρανολαζίνης σε υγιή άτομα, το 73% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 25% στα κόπρανα.

Η κάθαρση της ρανολαζίνης είναι δόσοεξαρτώμενη, και μειώνεται με αυξημένη δόση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απέκκριση είναι περίπου 2–3 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση. Η τελική ημίσεια ζωή σε

σταθερή κατάσταση έπειτα από του στόματος χορήγηση ρανολαζίνης ήταν περίπου 7 ώρες, λόγω της περιορισμένης απέκκρισης εξαιτίας του ρυθμού απορρόφησης.

#### Βιομετασχηματισμός:

Η ρανολαζίνη υποβάλλεται σε ταχύ και εκτεταμένο μεταβολισμό. Σε υγιείς νεαρούς ενήλικες, η ρανολαζίνη εξηγεί το 13% περίπου της ραδιενέργειας στο πλάσμα έπειτα από εφάπαξ από του στόματος δόση 500 mg [<sup>14</sup>C]-ρανολαζίνης. Ένας μεγάλος αριθμός μεταβολιτών έχει αναγνωρισθεί στο ανθρώπινο πλάσμα (47 μεταβολίτες), στα ούρα (>100 μεταβολίτες), και στα κόπρανα (25 μεταβολίτες). Δεκατέσσερις κύριες οδοί έχουν αναγνωρισθεί εκ των οποίων η Ο-δεμεθυλίωση και η Ν-αποαλκυλίωση είναι οι πιο σημαντικές. *In vitro* μελέτες χρησιμοποιώντας ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος υποδεικνύουν ότι η ρανολαζίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, αλλά και από το CYP2D6. Στα 500 mg δύο φορές ημερησίως, τα άτομα με έλλειψη δραστηριότητας του CYP2D6 (με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, PM) είχαν 62% υψηλότερη AUC από ό,τι τα άτομα με μεταβολική ικανότητα για το CYP2D6 (με εκτενή μεταβολική ικανότητα, EM). Η αντίστοιχη διαφορά στη δόση των 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 25%.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Η επιρροή των διαφόρων παραγόντων στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης αποτιμήθηκε σε μια φαρμακοκινητική αξιολόγηση πληθυσμού σε 928 στηθαγικούς ασθενείς και σε υγιή άτομα.

#### Επίδρασεις φύλου:

Το φύλο δεν είχε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Η ηλικία από μόνη της δεν είχε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη ρανολαζίνη λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία.

#### Σωματικό βάρος:

Σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 70 kg, η έκθεση υπολογίστηκε ότι είναι περίπου 1,4 φορές υψηλότερη σε άτομα που ζυγίζουν 40 kg.

#### Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF):

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) NYHA Τάξης III και IV υπολογίστηκε ότι έχει περίπου 1,3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

#### Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε μια μελέτη που αξιολογούσε την επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης, η AUC της ρανολαζίνης ήταν κατά μέσο όρο 1,7 έως 2 φορές υψηλότερη σε άτομα με ήπια, μέτρια, και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Υπήρχε μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων στην AUC σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Η AUC των μεταβολιτών αυξήθηκε με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η AUC ενός φαρμακολογικά ενεργού μεταβολίτη της ρανολαζίνης ήταν 5 φορές αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, υπολογίστηκε αύξηση κατά 1,2 φορά στην έκθεση στη ρανολαζίνη σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 40 ml/min). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 10–30 ml/min), υπολογίστηκε αύξηση κατά 1,3 έως 1,8 φορές στην έκθεση στη ρανολαζίνη.

Η επιρροή της αιμοδιύλισης στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης δεν αξιολογήθηκε.

#### Ηπατική δυσλειτουργία:

Η φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ρανολαζίνη ήταν ανεπηρέαστη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αλλά αυξήθηκε

κατά 1,8 φορά σε ασθενείς με μέτρια δυσλειτουργία. Η παράταση του διαστήματος QT ήταν πιο έντονη σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός:

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ρανολαζίνης δεν έχουν μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (< 18 έτη).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, ήταν οι ακόλουθες:

Η ρανολαζίνη σχετίστηκε με σπασμούς και αυξημένη θνησιμότητα σε αρουραίους και σκύλους σε συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 3 φορές υψηλότερες από την προτεινόμενη μέγιστη κλινική δόση.

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους υπέδειξαν ότι η θεραπεία σχετίστηκε με επινεφριδιακές μεταβολές σε εκθέσεις ελαφρώς υψηλότερες από εκείνες που παρουσιάστηκαν σε κλινικούς ασθενείς. Η επίδραση αυτή σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο πλάσμα. Δεν έχουν αναγνωριστεί παρόμοιες μεταβολές στον άνθρωπο. Δεν σημειώθηκε επίδραση στον φλοιοεπινεφριδιακό άξονα στον άνθρωπο.

Σε μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε δόσεις ρανολαζίνης έως 50 mg/kg/ημέρα (150 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα) σε ποντικούς και 150 mg/kg/ημέρα (900 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα) σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης οποιωνδήποτε τύπων όγκου. Αυτές οι δόσεις είναι ισοδύναμες με 0,1 και 0,8 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 2 γραμμαρίων σε mg/m<sup>2</sup> βάση, και αντιπροσωπεύουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις σε αυτά τα είδη.

Σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η από του στόματος χορήγηση ρανολαζίνης που προκάλεσε έκθεση (AUC) 3,6 φορές ή 6,6 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη σε ανθρώπους, αντίστοιχα, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα.

Διεξήχθησαν μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κονίκλους: δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα έμβρυα κονίκλου όταν οι μητέρες εκτέθηκαν σε ρανολαζίνη με επίπεδα πλάσματος (AUC) παρόμοια με τα αναμενόμενα επίπεδα σε ανθρώπους. Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα έμβρυα όταν οι μητέρες εκτέθηκαν σε επίπεδα 2 φορές μεγαλύτερα (AUC) από τα αναμενόμενα σε ανθρώπους, ενώ μειωμένο βάρος εμβρύου και μειωμένη οστεοποίηση παρατηρήθηκαν όταν η έκθεση των μητέρων ήταν 7,5 φορές από εκείνη που λήφθηκε σε ανθρώπους. Η μεταγεννητική θνησιμότητα των νεογνών δεν καταγράφηκε όταν η έκθεση των θηλαζουσών μητέρων ήταν 1,3 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη στους ανθρώπους, ενώ σε 3 φορές υψηλότερη έκθεση καταγράφηκε μεταγεννητική θνησιμότητα, ταυτόχρονα με αποδεικτικά στοιχεία για την απέκκριση ρανολαζίνης στο γάλα στους αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεογέννητους αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### **Έκδοχα του Ranolazine/RAFARM:**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Υπρομελλόζη  
στεατικό μαγνήσιο

#### Επιπλέον έκδοχα για το δισκίο των 375 mg

Διοξείδιο του τιτανίου  
Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τριοξική γλυκερόλη  
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

Επιπλέον έκδοχα για το δισκίο των 500 mg

Διοξείδιο του τιτανίου  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τριοξική γλυκερόλη  
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E175)

Επιπλέον έκδοχα για το δισκίο των 750 mg

Διοξείδιο του τιτανίου  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τριοξική γλυκερόλη  
Λαμπρό κυανό FCF αργιλούχος λάκα (E133)  
Ταρτραζίνη αργιλούχος λάκα (E102)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

2 Χρόνια

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από λευκό αδιαφανές PVC/PE/PVDC φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 28, 30, 56, 60 ή 100 δισκία.

Ενδεχομένως να μην διατίθενται στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλου χειρισμού

Δεν υφίστανται ειδικές απαιτήσεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.  
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 154 51, Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ: 210 6776550-1  
Fax: 210 6776552

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ranolazine/RAFARM 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: 109485  
Ranolazine/RAFARM 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: 109486  
Ranolazine/RAFARM 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: 109487

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19-10-2022

Ημερομηνία ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ Μάιος 2023**