

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kardir®, 375 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Kardir®, 500 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Kardir®, 750 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: ranolazin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kardir, 375 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 375 mg ranolazina.

Kardir, 500 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 500 mg ranolazina.

Kardir, 750 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 750 mg ranolazina.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Kardir, 375 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
bela, duguljasta, konveksna film tableta dimenzija 15 mm x 7,2 mm, sa utisnutim “375” sa jedne strane.

Kardir, 500 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
bela, duguljasta, konveksna film tableta dimenzija 16,5 mm x 8,0 mm, sa utisnutim “500” sa jedne strane.

Kardir, 750 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
bela, duguljasta, konveksna film tableta dimenzija 19 mm x 9,2 mm, sa utisnutim “750” sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Kardir je indikovao kod odraslih kao dodatna terapija za simptomatsku terapiju pacijenata sa stabilnom anginom pektoris čija bolest nije odgovarajuće kontrolisana ili koji su netolerantni na antianginalnu terapiju prvog izbora (kao što su beta blokatori i/ili antagonisti kalcijuma).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Kardir je dostupan u jačini od 375 mg, 500 mg i 750 mg u obliku tableta sa produženim oslobađanjem.

Odrasli: Preporučena početna doza leka Kardir je 375 mg dva puta dnevno. Nakon 2-4 nedelje dozu treba povećati na 500 mg dva puta dnevno i, na osnovu odgovora pacijenta dalje je povećati do preporučene maksimalne doze od 750 mg dva puta dnevno (videti odeljak 5.1).

Ako se kod pacijenta pojave neželjeni događaji povezani sa primenom leka (npr. vrtoglavica, mučnina ili povraćanje), može biti potrebno smanjenje doze leka Kardir na 500 mg ili 375 mg dva puta dnevno. Ako se simptomi ne povuku nakon smanjenja doze, terapiju treba prekinuti.

Istovremena primena sa inhibitorima CYP3A4 i inhibitorima P-glikoproteina (P-gp): Preporučuje se pažljivo određivanje doze kod pacijenata koji su na terapiji sa umerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. diltiazem, flukonazol, eritromicin) ili inhibitorima P-gp (npr. verapamil, ciklosporin) (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Istovremena terapija sa snažnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega: Preporučuje se pažljivo određivanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2). Lek Kardir je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre: Preporučuje se pažljivo određivanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2). Lek Kardir je kontraindikovan kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Stariji pacijenti: Određivanje doze kod starijih pacijenata treba sprovesti sa oprezom (videti odeljak 4.4). Izloženost starijih pacijenata ranolazinu može biti povećana zbog smanjenja renalne funkcije koja nastaje zbog starosti (videti odeljak 5.2). Incidenca neželjenih događaja je bila veća kod starijih osoba (videti odeljak 4.8).

Mala telesna masa: Incidenca neželjenih događaja je bila veća kod pacijenata sa malom telesnom masom (≤ 60 kg). Određivanje doze kod pacijenata sa malom telesnom masom treba sprovesti sa oprezom (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Kongestivna srčana insuficijencija (engl. *congestive heart failure*, CHF): Određivanje doze kod pacijenata sa umerenom do teškom CHF (NYHA klasa III–IV) treba sprovesti sa oprezom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost leka Kardir kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Kardir tablete treba progutati cele i ne smeju se drobiti, lomiti, ili žvakati. Mogu se uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Umereno ili teško oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Istovremena upotreba snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori HIV proteaze, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Istovremena upotreba antiaritmika klase Ia (npr. hinidin) ili klase III (npr. dofetilid, sotalol) osim amjodarona.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preporučuje se oprez pri propisivanju ili povećanju doze ranolazina kod pacijenata kod kojih se očekuje pojačana osetljivost:

- Istovremena primena umerenih CYP3A4 inhibitora (videti odeljke 4.2 i 4.5).
- Istovremena primena P-gp inhibitora (videti odeljke 4.2 i 4.5).
- Umereno oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2).
- Blago do umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).
- Stariji pacijenti (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacijenti sa malom telesnom masom (≤ 60 kg) (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacijenti sa umerenom do teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III–IV) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Kod pacijenata koji imaju kombinaciju ovih faktora može se očekivati dodatno povećana izloženost. Verovatno je da će se pojaviti neželjene reakcije koje zavise od primenjene doze. Ako se lek Kardir primenjuje kod pacijenata koji imaju kombinaciju ovih faktora, pacijente treba češće kontrolisati na pojavu neželjenih reakcija, i po potrebi smanjiti dozu ili prekinuti terapiju.

Rizik od povećane izloženosti koji rezultira neželjenim reakcijama u ovim različitim podgrupama pacijenata je veći kod onih kod kojih ne postoji CYP2D6 aktivnost (slabi metabolizeri, PM – *poor metabolisers*), nego kod pacijenata onih koji imaju izražen CYP2D6 metabolizam (dobri metabolizeri, EM – *extensive metabolisers*) (videti odeljak 5.2). Napred navedene mere opreza se zasnivaju na riziku prisutnom kod pacijenata sa slabim metabolizmom (CYP2D6 PM) i potrebne su u slučajevima kada nije poznat status CYP2D6. Potrebne su manje mere opreza kod pacijenata koji su dobri metabolizeri (CYP2D6 EM). Ako je određen status enzima CYP2D6 kod pacijenta (npr. genotipizacija) ili ako je od ranije poznato da je pacijent dobar metabolizer (CYP2D6 EM), ranolazin se može davati uz oprez takvim pacijentima kad imaju kombinaciju napred navedenih rizika.

Produžen QT interval: ranolazin blokira IKr i produžava QTc interval u zavisnosti od doze. Populaciona analiza kombinovanih podataka pacijenata i zdravih dobrovoljaca pokazala je da nagib krive odnosa koncentracija u plazmi i QTc vrednosti iznosi 2,4 ms po 1000 nanograma/ml, što je otprilike jednako povećanju od 2 do 7 ms u opsegu koncentraciji ranolazina u plazmi u pri doziranju 500 do 1000 mg dva puta dnevno. Zato se preporučuje posebna pažnja kada se lek primenjuje kod pacijenata sa porodičnom istorijom kongenitalnog ili porodičnom istorijom dugog QT sindroma, kod pacijenata sa poznatim stečenim produženim QT intervalom, i kod pacijenata koji su primali lekove koji utiču na QTc interval (videti i odeljak 4.5).

Interakcije sa drugim lekovima: istovremena primena sa induktorima enzima CYP3A4 dovodi do manje efikasnosti leka. Ranolazin ne treba davati pacijentima koji uzimaju CYP3A4 induktore (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, proizvode koji sadrže kantaron) (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega: funkcija bubrega se smanjuje sa godinama i stoga je bitno redovno kontrolisati njihovu funkciju tokom terapije ranolazinom (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.8 i 5.2).

Natrijum: Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23mg) po tableti sa produženim oslobađanjem, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekat drugih lekova na ranolazin

CYP3A4 ili P-gp inhibitori: ranolazin je supstrat enzima citohroma CYP3A4. Inhibitori enzima CYP3A4 povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Mogućnost dozno-zavisnih neželjenih reakcija (npr. mučnina, vrtoglavica) se takođe može povećavati sa povećanjem koncentracije u plazmi. Istovremena primena 200 mg ketokonazola dva puta dnevno je povećala površinu ispod krive (AUC) ranolazina 3,0 do 3,9 puta tokom terapije ranolazinom. Kombinacija ranolazina sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori HIV proteaze, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Sok od grejpfruta je takođe snažan inhibitor enzima CYP3A4.

Diltiazem (180 do 360 mg jednom dnevno), umereno snažan inhibitor enzima CYP3A4, dovodi do dozno-zavisnog povećanja prosečne koncentracije ranolazina u stanju ravnoteže od 1,5 do 2,4 puta. Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze ranolazina kod pacijenata koji koriste diltiazem ili druge umereno snažne inhibitore enzima CYP3A4 (npr. eritromicin, flukonazol). Može biti potrebno smanjivanje doze ranolazina (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Ranolazin je supstrat za P-gp. Inhibitori P-gp (npr. ciklosporin, verapamil) povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Verapamil (120 mg tri puta dnevno) povećava koncentraciju ranolazina u stanju ravnoteže 2,2 puta. Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze ranolazina kod pacijenata koji koriste inhibitore P gp. Može biti potrebno smanjiti dozu ranolazina (videti odeljke 4.2 i 4.4).

CYP3A4 induktori: rifampicin (600 mg jednom dnevno) smanjuje koncentraciju ranolazina u stanju ravnoteže za oko 95%. Započinjanje terapije ranolazinom treba izbegavati tokom terapije induktorima enzima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, kantaron) (videti odeljak 4.4).

CYP2D6 inhibitori: ranolazin se delimično metaboliše preko enzima CYP2D6. Stoga inhibitori ovog enzima mogu povećati koncentraciju ranolazina u plazmi. Snažni inhibitor enzima CYP2D6 paroksetin, pri dozi od 20 mg jednom dnevno, povećao je koncentraciju ranolazina u stanju ravnoteže, primenjenog dva puta dnevno u dozi od 1000 mg dva puta dnevno, prosečno 1,2 puta. Nije potrebno prilagođavati dozu. Pri dozi od 500 mg dva puta dnevno, istovremena primena snažnog inhibitora enzima CYP2D6 može dovesti do povećanja površine ispod krive (AUC) ranolazina od oko 62%.

Uticaj ranolazina na druge lekove

Ranolazin je umereno do snažan inhibitor enzima P-glikoproteina i blagi inhibitor enzima CYP3A4 i može povećati koncentraciju supstrata za P-gp ili CYP3A4 u plazmi. Može se povećati distribucija lekova u tkivu koji se prenose putem P-gp.

Može se zahtevati prilagođavanje doze osetljivih supstrata enzima CYP3A4 (npr. simvastatina, lovastatina) i supstrata enzima CYP3A4 koji imaju malu terapijsku širinu (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) jer ranolazin može povećati koncentraciju ovih lekova u plazmi.

Dostupni podaci ukazuju da je ranolazin blagi inhibitor CYP2D6. Ranolazin 750 mg dva puta dnevno povećava koncentraciju metoprolola u plazmi 1,8 puta. Stoga se izloženost metoprololu ili drugim

supstratima enzima CYP2D6 (npr. propafenonu i flekainidu ili, u manjoj meri tricikličnim antidepressivima i antipsihoticima) može povećati tokom istovremene primene ranolazina, te može biti potrebno smanjiti doze ovih lekova.

Nije procenjena potencijalna inhibicija enzima CYP2B6. Preporučuje se oprez tokom istovremene primene sa supstratima enzima CYP2B6 (npr. bupropionom, efavirenzom, ciklofosfamidom).

Digoksin: pri istovremenoj upotrebi ranolazina i digoksina, primećeno je povećanje koncentracije digoksina u plazmi u proseku 1,5 puta. Stoga treba pratiti koncentraciju digoksina tokom uvođenja i prekida terapije ranolazinom.

Simvastatin: metabolizam i klirens simvastatina puno zavisi od enzima CYP3A4. Ranolazin 1000 mg dva puta dnevno povećava koncentraciju simvastatin laktona, simvastatinske kiseline za oko 2 puta. Rabdomioliza se dovodi u vezu sa visokim dozama simvastatina. Nakon stavljanja leka u promet primećeni su slučajevi rabdomiolize kod pacijenata koji dobijaju i ranolazin i simvastatin. Kod pacijenata koji uzimaju bilo koju dozu ranolazina treba ograničiti dozu simvastatina na 20 mg jednom dnevno.

Atorvastatin: ranolazin 1000 mg dva puta dnevno povećava maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) kao i ukupnu koncentraciju u plazmi (AUC) atorvastatina 80 mg jednom dnevno za oko 1,4 i 1,3 puta, i menja maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) kao i površinu ispod krive (AUC) metabolita atorvastatina manje od 35%. Kada se uzima ranolazin treba razmotriti ograničenje doze atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje pacijenta.

Kada se uzima ranolazin treba razmotriti ograničenje doze drugih statina koji se metabolišu CYP3A4 enzimom (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: nakon primene ranolazina u plazmi pacijenata su primećene povećane koncentracije takrolimusa, CYP3A4 supstrata. Kada se istovremeno daju ranolazin i takrolimus, preporučuje se praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i u skladu s tim prilagođavanje doze takrolimusa. Isto se preporučuje i za druge supstrate enzima CYP3A4 koji imaju malu terapijsku širinu (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Lekovi koji se transportuju preko transportera organskih katjona-2 (engl. *organic cationic transporter*, OCT2): izloženost metforminu (1000 mg dva puta dnevno) u plazmi se povećala 1,4 i 1,8 puta kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus tipa 2 a koji su istovremeno dobijali ranolazin 500 mg i 1000 mg dva puta dnevno. Izloženost drugim OCT2 supstratima, uključujući pindolol i vareniklin, ali ne samo njih, može biti promenjena na sličan način.

Postoji teoretski rizik da istovremena terapija ranolazina i drugih lekova koji produžavaju QTc interval mogu pojačati farmakodinamske interakcije i povećati rizik od ventrikularne aritmije. Primeri takvih lekova uključuju određene antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), određene antiaritmike (npr. hinidin, dizopiramid, prokainamid), eritromicin i triciklične antidepressive (npr. imipramin, doksepin, amitriptilin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: podaci o primeni ranolazina kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama su pokazale embriotoksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznat potencijalni rizik po ljude. Osim ako nije zaista neophodno, ranolazin se ne sme koristiti u trudnoći.

Dojenje: nije poznato da li se ranolazin izlučuje u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci na pacovima su pokazali da se ranolazin izlučuje u mleko (za detalje videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik po odojče. Ranolazin se ne sme koristiti tokom perioda dojenja.

Plodnost: studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3). Uticaj ranolazina na plodnost kod ljudi nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju ranolazina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanjem mašinama. Ranolazin može uzrokovati vrtoglavicu, zamućen vid, diplopiju, stanje konfuzije, poremećaj u koordinaciji, halucinacije (videti odeljak 4.8) što može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

Neželjene reakcije kod pacijenata koji su uzimali ranolazin su generalno blaga do umerena i razvijaju se najčešće u prve dve nedelje terapije. Zabeležena su tokom kliničkog ispitivanja faze III koja je uključivala ukupno 1030 pacijenata sa hroničnom anginom pectoris, lečenih ranolazinom.

Neželjena dejstva, za koja se smatra da je moguća povezanost sa lečenjem, su klasifikovana prema sistemu organa i apsolutnoj učestalosti ispoljavanja na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Povremeno: anoreksija, smanjenje apetita, dehidracija.

Retko: hiponatremija.

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: anksioznost, insomnija, stanje konfuzije, halucinacije.

Retko: dezorijentacija.

Poremećaji nervnog sistema

Često: vrtoglavica, glavobolja.

Povremeno: letargija, sinkopa, hipoestezija, pospanost, tremor, posturalna vrtoglavica, parestezije.

Retko: amnezija, smanjen nivo svesti, gubitak svesti, poremećaj koordinacije, poremećaj hoda, parosmija.

Nepoznato: mioklonus

Poremećaji oka

Povremeno: zamućen vid, poremećaj vida, diplopija.

Poremećaji uha i lavirinta

Povremeno: vertigo, tinitus.

Retko: narušen sluh.

Vaskularni poremećaji

Povremeno: napadi vrućine, hipotenzija.

Retko: hladni ekstremiteti, ortostatska hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: dispnea, kašalj, epistaksa.

Retko: stezanje u grlu.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: konstipacija, povraćanje, mučnina.

Povremeno: bol u abdomenu, suva usta, dispepsija, flatulencije, nelagodnost u stomaku.

Retko: pankreatitis, erozivni duodenitis, oralna hipoestezija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: pruritus, hiperhidroza.

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

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Povremeno: bolovi u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, slabost mišića.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Povremeno: dizurija, hematurija, hromaturija.

Retko: akutna insuficijencija bubrega, urinarna retencija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Retko: erektilna disfunkcija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: astenija.

Povremeno: umor, periferni edem.

Ispitivanja

Povremeno: povećana koncentracija kreatinina u krvi, povećana koncentracija uree u krvi, produženi korigovani QT interval, povećan broj trombocita ili leukocita, gubitak telesne mase.

Retko: povišene koncentracije enzima jetre.

Profil neželjenih događaja je generalno bio sličan u MERLIN-TIMI 36 studiji. U ovoj dugotrajnoj studiji, prijavljena je i akutna insuficijencija bubrega sa incidencom manjom od 1% u grupi koja je primala placebo i u grupi koja je primala ranolazin. Procena rađena na pacijentima koji se smatraju pod većim rizikom od neželjenih reakcija pri terapiji sa drugim antianginalnim lekovima, npr. pacijenti sa dijabetesom, srčanom insuficijencijom klase I i II, ili opstruktivnim oboljenjem disajnih puteva, je potvrdila da ova stanja nisu povezana sa klinički značajnim povećanjem incidence neželjenih događaja.

Povećana incidenca neželjenih događaja je primećena u grupi pacijenata lečenih ranolazinom u kliničkoj studiji RIVER-PCI (videti odeljak 5.1) gde su pacijenti sa nekompletnom revaskularizacijom nakon PCI-a primili ranolazin do 1000 mg dva puta dnevno ili placebo tokom 70 nedelja. U ovoj studiji je bila veća stopa prijava kongestivne srčane insuficijencije u grupi pacijenata na ranolazinu (2,2% u odnosu na 1,0% na placebo). Tranzitorni ishemijski atak se takođe pojavljivao češće kod pacijenata lečenih ranolazinom od 1000 mg dva puta dnevno u poređenju sa placebom (1,0% u odnosu na 0,2%); međutim, incidenca moždanog udara je bila slična u obe grupe (ranolazin 1,7% u odnosu na placebo 1,5%).

Stariji pacijenti, pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega, pacijenti sa niskom telesnom masom: generalno, neželjeni događaji su se pojavljivali češće kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Ipak, vrste neželjenih događaja u ovim podgrupama su bile slične kao one kod opšte populacije. Od najčešće prijavljenih, sledeći neželjeni događaji su bili češće prijavljeni sa ranolazinom

(učestalosti su korigovane u odnosu na placebo) kod starijih pacijenata (≥ 75 godina) nego kod mlađih pacijenata (< 75 godina): konstipacija (8% u odnosu na 5%), mučnina (6% u odnosu na 3%), hipotenzija (5% u odnosu na 1%) i povraćanje (4% u odnosu na 1%).

Kod pacijenata sa blago do umereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 –80 ml/min) u poređenju sa osobama sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), najčešće prijavljeni neželjeni događaji i njihove učestalosti korigovane u odnosu na placebo uključivale su: konstipaciju (8% u odnosu na 4%), vrtoglavicu (7% u odnosu na 5%) i mučninu (4% u odnosu na 2%).

Generalno, vrsta i učestalost prijavljenih neželjenih događaja kod pacijenata sa niskom telesnom masom (≤ 60 kg) su bile slične kao kod pacijenata sa većom telesnom masom (> 60 kg). Međutim, učestalosti korigovane u odnosu na placebo sledećih uobičajenih neželjenih događaja su bile veće kod pacijenata sa niskom telesnom masom nego kod pacijenata veće telesne mase: mučnina (14% u odnosu na 2%), povraćanje (6% u odnosu na 1%) i hipotenzija (4% u odnosu na 2%).

Laboratorijske analize: primećeno je malo, klinički beznačajno, reverzibilno povećanje kreatinina u serumu kod zdravih ispitanika i pacijenata koji su primali ranolazin. Nije došlo do renalne toksičnosti povezane sa ovim nalazima. Analiza funkcije bubrega kod zdravih dobrovoljaca je pokazala smanjenje klirensa kreatinina bez promena u glomerularnoj filtraciji u skladu sa inhibicijom renalne tubularne sekrecije kreatinina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U studiji podnošljivosti visokih oralnih doza leka kod pacijenata sa anginom pectoris, sa povećanjem doza se povećavala i incidenca vrtoglavice, mučnine i povraćanja. Uz ova neželjena dejstva, primećene su i diplopija, letargija i sinkopa u studiji na zdravim dobrovoljcima kojima se prevelika doza leka davala intravenski. U slučaju predoziranja, pacijent se treba stalno nadzirati, a terapija treba biti simptomatska i suportivna.

Oko 62% ranolazina se vezuje za proteine u plazmi i stoga je malo verovatno da se lek može u potpunosti ukloniti hemodijalizom.

Nakon stavljanja leka u promet zabeležena su namerna predoziranja samo s ranolazinom ili u kombinaciji s drugim lekovima, sa smrtnim ishodom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostali lekovi u terapiji bolesti srca
ATC šifra: C01EB18

Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva ranolazina je uglavnom nepoznat. Ranolazin može imati neke antianginalne efekte zahvaljujući inhibiciji kasne struje natrijuma u ćelijama srca. Ovo smanjuje intracelularno nakupljanje natrijuma i posledično smanjuje intracelularno preopterećenje kalcijumom. Smatra se da ranolazin, zahvaljujući tome što smanjuje kasnu struju natrijuma, smanjuje intracelularni poremećaj jonske ravnoteže tokom ishemije. Očekuje se da ovo smanjenje ćelijskog preopterećenja kalcijumom poboljšava relaksaciju miokarda i tako smanjuje dijasolnu krutost leve komore. Klinički dokaz inhibicije kasne struje natrijuma putem ranolazina jeste značajno skraćivanje QTc intervala i poboljšanje dijasolne relaksacije što je pokazano u otvorenoj studiji na 5 pacijenata sa sindromom dugog QT-a (LQT3 sa SCN5A ΔKPQ mutacijom gena).

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

Farmakodinamsko dejstvo

Hemodinamski efekti: u kontrolisanim studijama je primećeno minimalno smanjenje srednje vrednosti srčane frekvencije (<2 otkucaja po minuti) i srednje vrednosti sistolnog krvnog pritiska (<3 mm Hg) kod pacijenata koji su primali samo ranolazin ili ranolazin u kombinaciji sa drugim antianginalnim lekovima.

Elektrokardiografski efekti: primećeno je produženje QTc intervala (oko 6 ms pri dozi od 1000 mg dva puta dnevno) koje je povezano sa dozom i koncentracijom u plazmi, smanjenje amplitude T talasa i u nekim slučajevima nazubljeni T talasi kod pacijenata koji su primali ranolazin. Veruje se da su ovi efekti ranolazina na površinski elektrokardiogram rezultat inhibicije brze ispravljачke struje kalijuma, što produžava akcioni potencijal ventrikula i inhibicije kasne struje natrijuma, što skraćuje akcioni potencijal ventrikula. Populaciona analiza kombinovanih podataka 1308 pacijenata i zdravih dobrovoljaca je pokazala srednje produženje QTc za 2,4 ms u odnosu na početne vrednosti pri koncentraciji ranolazina u plazmi od 1000 nanograma/ml. Ova vrednost je u saglasnosti sa podacima iz pivotalnih kliničkih studija u kojima su srednje promene u odnosu na početne vrednosti QTcF (Fridericia korekciona formula) nakon doza od 500 i 750 mg dva puta dnevno iznosile 1,9 odnosno 4,9 ms. Razlika je veća kod pacijenata sa klinički značajnim oštećenjem jetre.

U velikoj studiji ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacijenata sa nestabilnom anginom/akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (engl. *unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome*, UA/NSTEMI ACS), nije bilo razlike između ranolazina i placebo po pitanju rizika od mortaliteta svih uzroka (relativni rizik ranolazin: placebo 0,99), iznenadne srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) ili učestalosti simptomatskih dokumentovanih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%).

Nisu primećeni proaritmijski efekti kod 3162 pacijenta koji su primali ranolazin na osnovu 7-dnevnog praćenja sa Holterom u MERLIN-TIMI 36 studiji. Incidenca aritmije je bila značajno manja kod pacijenata koji su primali ranolazin (80%) u odnosu na placebo (87%), uključujući ventrikularnu tahikardiju ≥ 8 otkucaja (5% u odnosu 8%).

Klinička efikasnost i bezbednost

Kliničke studije su pokazale efikasnost i bezbednost ranolazina u lečenju pacijenata sa hroničnom anginom, ili kao monoterapije ili kada je korist od drugih antianginalnih lekova bila ispod optimalne vrednosti.

U pivotalnoj studiji, CARISA, ranolazin je bio dodatni lek, uz atenolol 50 mg jednom dnevno, amlodipine 5 mg jednom dnevno ili diltiazem 180 mg jednom dnevno. Osam stotina i dvadeset tri pacijenta (23% žena) je bilo randomizovano da tokom 12 nedelja prima ranolazin u dozi od 750 mg dva puta dnevno, 1000 mg dva puta dnevno ili placebo. Ranolazin je u odnosu na placebo, u obe primenjene doze u periodu od 12 nedelja pokazao veću efikasnost u produženju vremena vežbanja, kada je primenjivan kao dodatna terapija. Međutim nije bilo razlike u vremenu vežbanja između dve doze (24 sekunde u poređenju sa placebom; $p \leq 0,03$).

Ranolazin je doveo do značajnog smanjenja broja anginoznih napada tokom nedelje i korišćenja kratkodujućeg nitroglicerina u poređenju sa placebom. Nije se razvila tolerancija na ranolazin tokom terapije i nije primećeno ponovno povećanje broja anginoznih napada nakon naglog prekida terapije. Produženje vremena vežbanja kod žena je iznosilo oko 33% produženja primećenog kod muškaraca pri dozi od 1000 mg dva puta dnevno. Bez obzira, muškarci i žene su imali slično smanjenje učestalosti anginoznih napada i korišćenja nitroglicerina. Uzimajući u obzir neželjena dejstva koja su dozno-zavisna i sličnu efikasnost pri dozama od 750 i 1000 mg dva puta dnevno, preporučuje se maksimalna doza od 750 mg dva puta dnevno.

U drugoj studiji, ERICA, ranolazin je bio dodatni lek, uz amlodipin 10 mg jednom dnevno (maksimalna doza propisana uputstvom). Randomizovano je 565 pacijenata da primi početnu dozu ranolazina od 500 mg dva puta dnevno ili placebo tokom 1 nedelje, nakon čega je usledilo 6 nedelja terapije ranolazinom u dozi od 1000 mg dva puta dnevno ili placebo, uz istovremenu primenu amlodipina u dozi od 10 mg jednom dnevno. Dodatno, 45% populacije uključene u studiju je primilo i nitrates dugog dejstva. Ranolazin je doveo do značajnog smanjenja broja anginoznih napada tokom nedelje ($p = 0,028$) i korišćenja kratkodujućeg nitroglicerina ($p = 0,014$) u poređenju sa placebom. Smanjen je prosečan broj i anginoznih napada i korišćenih tableta nitroglicerina za otprilike jedan nedeljno.

U glavnoj studiji za određivanje doze, MARISA, ranolazin je korišćen kao monoterapija. Randomizovan je 191 pacijent da primi ranolazin u dozi od 500 mg dva puta dnevno, 1000 mg dva puta dnevno, 1500 mg dva puta dnevno ili odgovarajuću dozu placeba, svaku tokom 1 nedelje u unakrsnom dizajnu. Ranolazin je bio značajno superiorniji u odnosu na placebo u produženju vremena vežbanja, vremenu do pojave angine i vremenu do depresije ST segmenta od 1 mm pri svim proučavanim dozama sa uočenim doza-odgovor odnosom. Produženje vremena vežbanja je bilo statistički značajno u odnosu na placebo za sve tri doze ranolazina od 24 sekunde pri dozi od 500 mg dva puta dnevno do 46 sekundi pri dozi od 1500 mg dva puta dnevno, pokazujući dozno-zavisni odgovorom. U ovoj studiji, vreme vežbanja je bilo najduže u grupi koja je primala dozu od 1500 mg leka; međutim, postojalo je neproporcionalno povećanje neželjenih dejstava pa doza od 1500 mg nije dalje ispitivana.

U velikoj studiji ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacijenata sa UA/NSTEMI ACS, nije bilo razlike u riziku od mortaliteta svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), iznenadne srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) ili učestalosti simptomatskih dokumentovanih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%) između ranolazina i placeba kada su bili dodati standardnoj terapiji (uključujući beta-blokatore, blokatore kalcijumovih kanala, nitrates, antiagregacione lekove, lekove za sniženje nivoa lipida i ACE inhibitore). Oko jedne polovine pacijenata u studiji MERLIN-TIMI 36 je imalo anginu u anamnezi. Rezultati su pokazali da je vreme vežbanja bilo 31 sekundu duže kod pacijenata koji su primali ranolazin nego kod pacijenata koji su primali placebo ($p = 0,002$). Upitnik *Seattle Angina Questionnaire* je pokazao značajan uticaj na nekoliko nivoa, uključujući učestalost angine ($p < 0,001$) u odnosu na pacijente koji su primali placebo.

U kontrolisanim kliničkim studijama je učestvovao mali broj pacijenata koji nisu bili bele rase. Stoga se ne mogu izvući zaključci o efikasnosti i bezbednosti ovog leka kod osoba koje nisu pripadnici bele rase.

U fazi 3, dvostruko slepe, placebo kontrolisane, događajem usmerene (engl. *event-driven*) studije (RIVER-PCI) sprovedene kod 2604 pacijenata starosti ≥ 18 godina, sa anamnezom hronične angine i nepotpune revaskularizacije nakon perkutane koronarne intervencije (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI), pacijentima je postepeno povećavana doza do 1000 mg dva puta dnevno (neodobreno doziranje u važećem SmPC-u). Nije došlo do značajnih razlika u složenom primarnom parametru praćenja ishoda (vreme do prvog pojavljivanja revaskularizacije usled ishemije ili hospitalizacije usled ishemije bez revaskularizacije) u grupi na ranolazinu (26,2%) u odnosu na grupu na placebo (28,3%), *hazard ratio* 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. Rizik od mortaliteta svih uzroka, kardiovaskularne smrti ili velikog kardiovaskularnog neželjenog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) i hospitalizacije zbog srčane insuficijencije bio je sličan u ispitivanim grupama u ukupnoj populaciji; međutim, MACE je češće prijavljen kod pacijenata starosti ≥ 75 godina lečenih ranolazinom u odnosu na placebo (17,0% u odnosu na 11,3%); dodatno, brojčano se povećao mortalitet svih uzroka kod pacijenata starosti ≥ 75 godina (9,2% u odnosu na 5,1%, $p=0,074$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) su uglavnom primećene oko 4,5 sati (kao srednja vrednost) nakon oralne primene ranolazina. Stanje ravnoteže se postiže u roku od 3 dana pri režimu doziranja dva puta dnevno.

Resorpcija: Srednja apsolutna bioraspoloživost ranolazina nakon oralne primene ranolazin tableta sa trenutnim oslobađanjem se kretala od 35–50%, sa velikom interindividualnom varijabilnošću. Izloženost ranolazinu se povećava više nego proporcionalno dozi. Došlo je do 2,5 do 3-strukog povećanja AUC u stanju ravnoteže pri povećanju doze od 500 mg na 1000 mg dva puta dnevno. U farmakokinetičkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, C_{max} u stanju ravnoteže je, u proseku, iznosila približno 1770 (SD 1040) nanograma/ml, a vrednost AUC_{0-12} u stanju ravnoteže je, u proseku, iznosila, 13700 (SD 8290) nanograma x h/ml nakon doze od 500 mg dva puta dnevno. Hrana ne utiče na brzinu i obim resorpcije ranolazina.

Distribucija: Oko 62% ranolazina se vezuje za proteine u plazmi, uglavnom za alfa-1 kiseli glikoprotein i slabije za albumin. Srednji volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}) iznosi 180 l.

Biotransformacija: Ranolazin ima brz i opsežan metabolizam. Kod zdravih, mladih, odraslih osoba na ranolazin otpada oko 13% radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne oralne doze od 500 mg [^{14}C] ranolazina. Identifikovan je velik broj metabolita u ljudskoj plazmi (47 metabolita), urinu (> 100 metabolita), i fecesu (25 metabolita). Identifikovano je 14 primarnih puteva metabolizma od kojih su najvažniji O-demetilacija i N-dealkilacija. *In vitro* studije sa humanim mikrozomima jetre ukazuju da se ranolazin se uglavnom metaboliše putem CYP3A4, ali i CYP2D6. Pri dozi od 500 mg dva puta dnevno, ispitanici koji nisu imali CYP2D6 aktivnost (slabi metabolizeri, PM) su imali 62% veći AUC nego ispitanici sa dobrim kapacitetom metabolisanja putem enzima CYP2D6 (dobri metabolizeri, EM). Odgovarajuća razlika pri dozi od 1000 mg dva puta dnevno je iznosila 25%.

Eliminacija: Ranolazin se uglavnom eliminiše putem metabolizma. Manje od 5% doze se izlučuje u nepromenjenom obliku urinom i fecesom. Nakon oralne primene jedne doze od 500 mg [^{14}C] ranolazina kod zdravih ispitanika, 73% radioaktivnosti je pronađeno u urinu i 25% u fecesu.

Klirens ranolazina zavisi od doze, a smanjuje se sa povećanjem doze. Poluvreme eliminacije iznosi oko 2-3 sata nakon intravenske primene. Terminalno poluvreme eliminacije u stanju ravnoteže nakon oralne primene ranolazina je oko 7 sati zbog eliminacije ograničene brzinom resorpcije.

Posebne populacije

Ocenjivan je uticaj raznih faktora na farmakokinetiku ranolazina tokom populacione farmakokinetičke procene kod 928 pacijenata sa anginom i zdravim ispitanicima.

Pol: pol nema klinički relevantan uticaj na farmakokinetičke parametre.

Stariji pacijenti: sama starosna dob nema klinički relevantan uticaj na farmakokinetičke parametre. Međutim, kod starijih osoba postoji mogućnost veće izloženosti ranolazinu zbog smanjene funkcije bubrega povezane sa njihovom životnom dobi.

Telesna masa: u odnosu na ispitanike telesne mase 70 kg, procenjeno je da je kod ispitanika telesne mase 40 kg izloženost leku bila oko 1,4 puta veća.

Kongestivna srčana insuficijencija (CHF): kod pacijenata sa CHF-om NYHA klase III i IV procenjeno je da imaju oko 1,3 puta veće koncentracije leka u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega: u studiji koja je procenjivala uticaj bubrežne funkcije na farmakokinetiku ranolazina, vrednost AUC je bila u proseku 1,7 do 2 puta veća kod ispitanika sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Postojala je velika interindividualna varijabilnost u pogledu vrednosti AUC kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega. Vrednost AUC metabolita se povećavala sa smanjenjem renalne funkcije. Vrednost AUC jednog farmakološki aktivnog metabolita ranolazina se povećala 5 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, procenjeno je da je izloženost ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 40 ml/min) ranolazinu bila 1,2 puta veća. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 10–30 ml/min), procenjeno je da je izloženost ranolazinu bila 1,3 do 1,8 puta veća.

Nije procenjivan uticaj dijalize na farmakokinetiku ranolazina.

Oštećenje funkcije jetre: procenjivana je farmakokinetika ranolazina kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Ne postoje podaci o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Vrednost AUC ranolazina nije bila promenjena kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre, ali se povećala 1,8 puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Produženje QT intervala je bilo izraženije kod ovih pacijenata.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neželjene reakcije koje nisu bile primećene u kliničkim studijama, ali jesu kod životinja pri sličnoj kliničkoj izloženosti, su bile sledeće: ranolazin je bio povezan sa pojavom konvulzija i povećanim mortalitetom kod pacova i pasa pri koncentracijama u plazmi oko 3 puta većim od maksimalne preporučene kliničke doze.

Studije hronične toksičnosti na pacovima su ukazale da je terapija povezana sa promenama na nadbubrežnoj žlezdi pri izloženosti malo većoj od one primećene kod kliničkih pacijenata. Ovaj efekat je povezan sa povećanim koncentracijama holesterola u plazmi. Nije bilo sličnih promena kod ljudi. Nije primećen uticaj na adreno-kortikoralnu osovinu kod ljudi.

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

Kod mužjaka i ženki pacova, peroralna primena ranolazina koja je dovela do izloženosti (AUC) 3,6 odnosno 6,6 puta veće od očekivane u ljudi, nije imala efekta na plodnost.

Sprovedena su embriofetalna ispitivanja toksičnosti na pacovima i kunićima: nisu primećeni efekti kod fetusa kunića kada su majke bile izložene (AUC) nivou ranolazina u plazmi sličnoj očekivanoj izloženosti kod ljudi. Kod pacova, nisu primećeni efekti na fetusu kada su majke bile izložene 2 puta većem nivou (AUC) od očekivane izloženosti kod ljudi, ali su primećeni smanjena težina fetusa i smanjena osifikacija kada je izloženost majki bila 7,5 puta veća od izloženosti kod ljudi. Postnatalni mortalitet okota nije zabeležen kada je izloženost majki koje doje bila 1,3 puta veća od očekivane izloženosti kod ljudi, dok je pri izloženosti koja je bila 3 puta veća zabeležen postnatalni mortalitet okota, istovremeno sa dokazom izlučivanja ranolazina u mleku pacova. Nisu primećeni štetni uticaji na novorođene pacove pri nivoima izloženosti sličnim onima koji su primećeni kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

- Celuloza, mikrokristalna 101 (E460),
- Metakrilna kiselina - etilakrilat kopolimer (1:1)
- Natrijum-hidroksid (E524)
- Hipromeloza E50 (E464)
- Magnezijum-stearat (E470b)

Omotač AquaPolish P white 014.58 C:

- Hipromeloza E5 i E15 (E464)
- Hidroksipropilceluloza (E463)
- Makrogol 8000 (E1521)
- Titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC/Aluminijumski blister koji sadrži 20 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 20 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 60 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole:

Kardir, tablete sa produženim oslobađanjem, 60 x (375 mg): 000046360 2024

Kardir, tablete sa produženim oslobađanjem, 60 x (500 mg): 000046452 2024

Kardir, tablete sa produženim oslobađanjem, 60 x (750 mg): 000046481 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.