KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LATİXA 500 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Ranolazin 500 mg

Yardımcı madde:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet
Bir tarafına 500 yazılı, açık turuncu, oval biçimli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LATİXA yetişkinlerde ilk basamak antianjinal tedaviler (beta blokörler ve/veya kalsiyum antagonistleri gibi) ile yeterli kontrol sağlanamayan veya bu tedavileri tolere edemeyen kararlı anjina pektoris hastalarının semptomatik tedavisinde ilave ilaç tedavisi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hastaya LATİXA kullanma talimatı ve Hasta Uyarı Kartı verilmelidir ve hastalar sağlık uzmanlarına yaptıkları her ziyarette mevcut Hasta Uyarı Kartı ve tıbbi tedavi listesi konusunda sağlık uzmanlarını bilgilendirmelidir.

LATİXA 375 mg, 500 mg, 750 mg ve 1000 mg uzatılmış salımlı tabletler olarak mevcuttur.

Yetişkinler:
LATİXA'nın önerilen başlangıç dozu günde iki kez 375 mg'dır. 2-4 haftalık aralıklarla doz günde iki kez 500 mg'a titre edilmeli ve sonrasında hastanın cevabına göre günde iki kez 750 mg'a çıkarılabilir. Doz daha sonra, önerilen maksimum doz olan günde iki kez 1000 mg'a çıkarılabilir (bkz. bölüm 5.1).

Hasta tedaviyle ilişkili olarak advers olaylar yaşarsa (örneğin baş dönmesi, mide bulantısı veya kusma gibi) LATİXA'nın dozunun (günde iki kez 750 mg'a, 500 mg'a ya da 375

mg'a) azaltılması gerekebilir. Semptomlar dozun azaltılmasıyla ortadan kalkmazsa tedavi sona erdirilmelidir.

Uygulama şekli:

LATİXA tablet bütün olarak yutulmalı, ezilmemeli, kırılmamalı veya çiğnenmemelidir. Yemek ile birlikte ya da yemeksiz alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif–orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastaların doz titrasyonunda dikkatli olunması önerilir (kreatinin klerensi 30–80 ml/dak.) (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2). LATİXA şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) (bkz. bölüm 4.3, ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir doz titrasyonu önerilmektedir. (bkz bölüm 4.4 ve 5.2). LATİXA orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3, ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinlik verilerinin olmayışı nedeniyle LATİXA'nın 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz titrasyonu dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Yaşlı hastalar böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı düşüş nedeniyle ranolazine daha fazla maruz kalabilirler (bkz. bölüm 5.2). Yaşlılarda advers olayların görülme sıklığı daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8).

Diğer:

<u>CYP3A4 ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörüyle eşzamanlı tedavi:</u>
Orta düzeyli CYP3A4 inhibitörü (diltiazem, flukonazol, eritromisin gibi) veya P-gp inhibitörü (verapamil, siklosporin gibi) kullanan hastaların tedavisinde doz titrasyonunda dikkatli olunması önerilir. Orta düzeyli CYP3A4 inhibitörü kullanan hastalarda ranolazin dozu günde iki kez 500 mg'ı geçmemelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

<u>Düşük vücut ağırlığı</u>:

Düşük vücut ağırlıklı hastalarda advers olayların görülme sıklığı daha yüksektir (≤ 60 kg). Bu hastalarda doz titrasyonu dikkatli şekilde yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Konjestif kalp yetmezliği (KKY):
Orta ila şiddetli KKY'li (NYHA-New York kalp Birliği Sınıf III–IV) hastalarda doz titrasyonu dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

-Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
-Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).
-Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).
-Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı uygulanması (örneğin itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteaz inhibitörleri, klaritromisin, telitromisin, nefazodon) (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).
-Amiodaron haricinde Sınıf Ia (örneğin kinidin) veya Sınıf III (örneğin dofetilid, sotalol) antiaritmiklerin eşzamanlı kullanımı.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Maruziyetin artacağı beklenen hastalarda ranolazin reçete edilirken veya doz artırımı yapılırken dikkatli olunmalıdır.
- Orta dereceli CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanılması (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).
- P-gp inhibitörlerinin eşzamanlı kullanılması (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).
- Hafif dereceli karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).
- Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30–80 ml/dak.) (bkz. bölüm 4.2, 4.8, ve 5.2).
- Yaşlılar (bkz. bölüm 4.2, 4.8, ve 5.2).
- Düşük vücut ağırlığına sahip hastalar (≤ 60 kg) (bkz. bölüm 4.2, 4.8, ve 5.2).
- Orta ila şiddetli KKY'li (NYHA Sınıf III–IV) hastalar (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Bu faktörlerin kombinasyonuna sahip hastalarda ek maruziyet artışları beklenir. Doza bağlı yan etkilerin görülmesi mümkündür. LATİXA bu faktörlerden birkaçının kombinasyonuna sahip hastalarda kullanılırsa advers olayların monitorizasyon sıklığı arttırılmalı, doz düşürülmeli ve gerekirse tedavi sona erdirilmelidir.

Advers olaylara neden olan artmış maruziyet riski, CYP2D6 aktivitesi eksik olan (zayıf metabolizörler) alt grupta, CYP2D6 metabolize etme kapasitesi olan (yaygın metabolizörler) alt gruba göre daha fazladır (bkz. bölüm 5.2). Yukarıda bahsedilen özel önlemler CYP2D6 aktivitesi eksik olan hastalarındaki riskle ilişkilidir ve CYP2D6 durumu bilinmediğinde gerekmektedir. CYP2D6 metabolize etme kapasitesi olan hastalarda bu önlemlere daha az ihtiyaç vardır. Hastanın CYP2D6 durumu belirlenmişse (örneğin genotip çalışması ile) veya önceden metabolize etme kapasitesi olduğu biliniyorsa bile yukarıdaki risk faktörlerinin çeşitli kombinasyonlarına sahip olan hastalarda LATİXA dikkatli kullanılmalıdır.

QT uzaması:
Ranolazin hızlı gecikmiş düzeltici potasyum kanalını (I_{Kr}) bloke eder ve QTc aralığını doza bağlı bir şekilde uzatır. Hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan popülasyonun ortak verilerinin analizinde plazma konsantrasyonu-QTc ilişkisinin 1000ng/mL başına 2,4 milisaniye olarak öngörülen eğimi, günde iki kere alınan 500-1000mg ranolazin plazma konsantrasyonu aralığında yaklaşık 2-7 milisaniye artışa eşdeğerdir. Bu nedenle konjenital QT sendromu, soygeçmişinde uzun QT sendromu öyküsü, bilinen kazanılmış QT aralığı uzaması veya QTc aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi görmekte olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. (ayrıca bkz. bölüm 4.5)

İlaç etkileşimleri: CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte uygulandığında etkinliğinin eksik olması veya kaybolması beklenir. CYP3A4 indükleyicileriyle tedavi edilen hastalarda (rifampisin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve sarı kantaron- St. John's Wort gibi) LATİXA kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği: Yaş ile böbrek fonksiyonu azaldığından, ranolazinle tedavi sırasında hastaların düzenli aralıklarla böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesi önemlidir (bkz. bölüm 4.2, 4.3, 4.8, ve 5.2).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin ranolazin üzerindeki etkileri:

CYP3A4 ya da P-gp inhibitörleri:
Ranolazin, bir sitokrom CYP3A4 substratıdır. CYP3A4 inhibitörleri, ranolazinin plazma konsantrasyonlarını artırır. Doz ile ilgili potansiyel advers olaylar (mide bulantısı, baş dönmesi gibi) da artan plazma konsantrasyonu ile birlikte artabilir. Ranolazin tedavisi sırasında, günde iki kere 200 mg uygulanan ketokonazol , ranolazinin EAA'sını 3 ila 3,9 katına kadar artırır. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örneğin itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteaz inhibitörleri, klaritromisin, telitromisin, nefazodon) ranolazin ile kombine uygulanması (bkz. bölüm 4.3) kontrendikedir. Greyfurt suyu da güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. Greyfurt, greyfurt suyu ya da greyfurt içeren ürünler ranolazinin serum konsantrasyonunu yükseltebilir.

Orta potensli bir CYP3A4 inhibitörü olan diltiazem (günde bir kez 180 mg'dan 360 mg'a kadar), ortalama ranolazin kararlı durum konsantrasyonlarında 1,5 ila 2,4 kat doza bağlı artışa neden olur. Diltiazem ve diğer orta potensli CYP3A4 inhibitörleri (eritromisin, flukonazol gibi) ile tedavi edilen hastalarda LATİXA'nın dikkatli doz titrasyonu önerilir. LATİXA dozunun düşürülmesi gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Ranolazin P-gp için bir substrattır. P-gp inhibitörleri (siklosporin, verapamil gibi) ranolazinin plazma düzeyini artırır. Verapamil (günde üç kez 120 mg) ranolazinin kararlı durum konsantrasyonlarını 2,2 kat artırır. P-gp inhibitörleri ile tedavi olan hastalarda LATİXA'nın doz titrasyonunda dikkatli olunması önerilir. LATİXA dozunun azaltılması gerekli olabilir (bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

CYP3A4 indükleyiciler:
Rifampisin (günde bir kez 600 mg), ranolazinin kararlı durum konsantrasyonlarını yaklaşık olarak % 95 oranında azaltır. CYP3A4 indükleyicileri uygulaması süresince (rifampisin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve sarı kantaron-St. John's Wort gibi) LATİXA tedavisine başlamaktan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

CYP2D6 inhibitörleri:
Ranolazin, CYP2D6 tarafından kısmen metabolize edilir; bu nedenle bu enzimin inhibitörleri ranolazinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Güçlü bir CYP2D6 inhibitorü olan paroksetin, günde bir kez 20 mg'lık dozda, günde iki kez alınan ranolazin 1000 mg'ın kararlı durum plazma konsantrasyonunu ortalama 1,2 kat artırır. Herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Günde iki kez 500 mg'lik doz düzeyinde CYP2D6'nın potent bir inhibitörünün birlikte uygulanması ranolazin EAA'sında yaklaşık %62'lik bir artışa neden olabilir.

Ranolazinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

Ranolazin P-gp'nin orta ila kuvvetli, CYP3A4'ün ise hafif inhibitörüdür, ve P-gp veya CYP3A4 substratlarının plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. P-gp tarafından taşınan ilaçların doku dağılımı artabilir.

LATİXA, duyarlı CYP3A4 substratları (örn. simvastatin, lovastatin) ile terapötik aralığı dar olan CYP3A4 substratlarının (örn. siklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) plazma konsantrasyonlarını artırabileceğinden, bu ilaçlar için doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

Mevcut veriler ranolazinin CYP2D6'nın hafif inhibitörü olduğunu düşündürmektedir. Ranolazin 750 mg'ın günde iki kez kullanımı metoprololün plazma konsantrasyonunu 1,8 kat artırır. Bu nedenle metoprolol ya da diğer CYP2D6 substratlarına (örn. propafenon ve flekainid ya da bir dereceye kadar trisiklik antidepresanlar ve antipsikotikler) maruziyet, eş zamanlı LATİXA uygulanması sırasında artabilir ve bu tıbbi ürünlerin dozlarının düşürülmesi gerekebilir.

CYP2B6 inhibisyonu potansiyeli değerlendirilmemiştir. CYP2B6 substratlarıyla (bupropiyon, efavirenz, siklofosfamid gibi) birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunması önerilir.

Digoksin:
LATİXA ve digoksin birlikte uygulandığında, plazma digoksin konsantrasyonlarında ortalama 1,5 kat artış olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, LATİXA tedavisine başlandıktan ve sonlandırıldıktan sonra digoksin seviyeleri izlenmelidir.

Simvastatin:
Simvastatin metabolizması ve klerensi büyük oranda CYP3A4'e bağlıdır. Günde iki kez alınan ranolazin 1000 mg, simvastatin lakton ve simvastatin asidinin plazma konsantrasyonlarını yaklaşık 2 kat artırır. Rabdomiyoliz simvastatinin yüksek dozlarıyla ilişkilendirilmiş olup, pazarlama sonrası deneyim sırasında LATİXA ve simvastatin

kullanan hastalarda rabdomiyoliz olguları gözlenmiştir. Herhangi bir dozda LATİXA alan hastalarda simvastatin günde tek doz 20 mg ile sınırlandırılmalıdır.

Atorvastatin:
Günde iki kez alınan ranolazin 1000 mg, günde bir kez alınan atorvastatin 80 mg'nin Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla 1,4 ve 1,3 kat artırır ve atorvastatin metabolitlerinin Cmaks ve EAA değerlerini %35'ten daha az bir oranda değiştirir. Ranolazin kullanımında atorvastatin dozunun sınırlandırılması ve uygun klinik izlem düşünülebilir.

Ranolazin kullanımında, CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer statinler (örn. lovastatin) için doz sınırlaması düşünülebilir.

Takrolimus, siklosporin, sirolimus, everolimus:
Hastalarda ranolazin uygulamasından sonra bir CYP3A4 substratı olan takrolimusun plazma konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. LATİXA ile takrolimusun birlikte kullanıldığı durumlarda kandaki takrolimus seviyelerinin izlenmesi ve takrolimus dozajının buna göre ayarlanması önerilmektedir. Bu öneri terapötik aralığı dar olan diğer CYP3A4 substratları (örn. siklosporin, sirolimus, everolimus) için de geçerlidir.

Organik Katyon Taşıyıcısı-2 (OCT2) ile taşınan ilaçlar:
Günde iki kere alınan ranolazin 500 mg ve 1000 mg ile birlikte uygulandığında tip 2 diyabetes mellitus hastalarında plazma metformin (günde iki kere alınan 1000 mg) maruziyeti sırasıyla 1,4 ve 1,8 kat artmaktadır. Diğer OCT2 substratlarının maruziyeti (pindolol ve vareniklin dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) benzer oranda etkilenebilir.

Antifungal Ajanlar (Azol türevleri, sistemik):
Ranolazinin metabolizmasını azaltabilir. Flukonazol ve izavakonazonyum değerlendirmeleri ayrı monograflarda ele alınmaktadır.

Konivaptan:
CYP3A4 substratların serum konsantrasyonunu artırabilir (İnhibitörlerle yüksek risklidir).

Fusidik Asit (Sistemik):
CYP3A4 substratlarının serum konsantrasyonunu artırabilir (İnhibitörlerle yüksek risklidir).

İdelalisib:
CYP3A4 substratlarının serum konsantrasyonunu artırabilir (İnhibitörlerle yüksek risklidir).

Pazopanib:
P-glikoprotein / ABCB1 inhibitörleri, pazopanib serum konsantrasyonunu artırabilir.

Pimozid:
CYP3A4 inhibitörleri (zayıf), pimozid serum konsantrasyonunu artırabilir.

Topotekan:
P-glikoprotein / ABCB1 inhibitörleri, topotekan serum konsantrasyonunu artırabilir.

Vinkristin (Lipozomal):
P-glikoprotein / ABCB1 inhibitörleri, vinkristin (lipozomal) serum konsantrasyonunu artırabilir.

Ranolazin tedavisinin QTc aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanımının farmakodinamik etkileşime neden olabileceğine ve ventriküler aritmilerin olası riskini artırabileceğine dair teorik bir risk mevcuttur. Bu türdeki ilaçlara örnek olarak bazı antihistaminikler (örneğin terfenadin, astemizol, mizolastin), bazı antiaritmikler (kinidin, dizopiramid, prokainamid gibi), eritromisin ve trisiklik antidepresanlar (imipramin, doksepin, amitriptilin gibi) verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Planlı bir hamilelikten önce daha uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda ranolazin kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri mevcuttur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, embriyo toksisitenin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlar üzerindeki potansiyel riski bilinmemektedir. LATİXA kesin olarak gerekli görülmedikçe gebelik esnasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Ranolazinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlardaki farmakodinamik/toksikolojik veriler, ranolazinin sütle atıldığını göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). Emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. LATİXA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında fertiliteyle ilgili herhangi bir advers etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3). Ranolazinin insanlarda fertilite üzerine olan etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LATİXA'nın araç ve makine kullanımı üzerine etkisiyle ilgili çalışma yapılmamıştır. LATİXA araç ve makine kullanma becerisini etkileyebilecek baş dönmesi, görme bulanıklığı, diplopi, konfüzyonel durum, koordinasyon düzensizliği ve halüsinasyonlara neden olabilir (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

LATİXA alan hastalarda istenmeyen etkiler genellikle hafif ila orta şiddettedir ve sıklıkla tedavinin ilk iki haftasında gelişir. Bunlar ranolazin ile tedavi edilen toplam 1.030 kronik anjina hastasının dahil edildiği Faz 3 klinik çalışmalar sırasında rapor edilmiştir.

Tedaviyle ilgili en azından olası ilişkili olduğu düşünülen advers olaylar vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak frekans yoluyla aşağıda listelenmiştir. Frekanslar çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100, < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100), seyrek (≥ 1/10.000, < 1/1.000), çok seyrek (< 1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Anoreksi, iştah azalması, dehidratasyon
Seyrek: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Anksiyete, insomni, konfüzyonel durum, halüsinasyon
Seyrek: Dezoryantasyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın olmayan: Letarji, senkop, hipoestezi, somnolans, tremor, postural baş dönmesi, parestezi
Seyrek: Amnezi, bilinç fonksiyonunda baskılanma, bilinç kaybı, koordinasyon düzensizliği, yürüme güçlüğü, parosmi
Bilinmiyor: Miyoklonus

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Bulanık görme, görme bozuklukları, diplopi

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo, tinnitus
Seyrek: İşitme bozukluğu

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Sıcak basması, hipotansiyon
Seyrek: Periferal soğukluk, ortostatik hipotansiyon

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Bradikardi, palpitasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne, öksürme, epistaksis
Seyrek: Boğazda sıkışma hissi

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Konstipasyon, kusma, bulantı
Yaygın olmayan: Karın ağrısı, ağız kuruluğu, dispepsi, flatulans, mide rahatsızlığı
Seyrek: Pankreatit, eroziv duodenit, oral hipoestezi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Kaşıntı, hiperhidroz
Seyrek: Anjiyoödem, alerjik dermatit, ürtiker, soğuk terleme, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Ekstremitede ağrı, kas krampları, eklemde şişme, kas zayıflığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Disüri, hematuri, kromatüri
Seyrek: Akut böbrek yetmezliği, idrar retansiyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Seyrek: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni
Yaygın olmayan: Yorgunluk, periferal ödem

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Kan kreatinin artışı, kan üre artışı, düzeltilmiş QT aralığının uzaması, trombosit veya beyaz küre miktarında artış, vücut ağırlığında kayıp
Seyrek: Karaciğer enzim düzeylerinde yükselme

Advers olay profili genel hatları ile MERLIN-TIMI 36 çalışmasıyla benzerdir. Bu uzun süreli çalışmada, plasebo ve ranolazin hastalarda akut böbrek yetersizliği %1'den az insidansta bildirilmiştir. Diğer antianjinal tıbbi ürünlerle tedavi edildiğinde advers olayların yaşanma riskinin daha yüksek olabileceği düşünülen hastalar (örneğin; diyabet, Sınıf I ve II kalp yetmezliği veya obstrüktif hava yolu hastalıkları olan hastalar) değerlendirildiğinde, bu koşulların advers olay insidansında klinik olarak anlamlı artışlar ile ilişkisinin olmadığı doğrulanmıştır.

Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası tamamlanmamış revaskülarizasyonlu hastalara yaklaşık 70 hafta süresince günde iki kez 1000 mg'a kadar ranolazin veya plasebo verilen RIVER-PCI çalışmasında, ranolazin tedavisi alan hastalar arasında advers olay insidansının arttığı görülmüştür (bkz. bölüm 5.1). Söz konusu çalışmada, ranolazin grubunda konjestif kalp yetmezliği bildirim oranının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (%1 plaseboya karşı %2,2). Ayrıca, günde iki kez 1000 mg ranolazin tedavisi alan hastalarda plasebo alanlara kıyasla daha sık geçici iskemik atak gelişmiştir (sırasıyla %1

ve %0,2); bununla birlikte, inme insidansının tedavi grupları arasında benzer olduğu saptanmıştır (ranolazin %1,7 ve plasebo %1,5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Advers olaylar genellikle yaşlı hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalarda daha sık görülmektedir ancak bu alt gruplarda yaşanan olayların türü genel popülasyonda gözlenenlerle benzerdir.

Böbrek yetmezliği:
Hafif ve orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (kreatinin klerensi ≥ 30–80 ml/dak.) normal böbrek fonksiyonu olan kişilerle karşılaştırıldığında (kreatinin klerensi > 80 ml/dak.) en yaygın bildirilen olaylar ve plasebo-düzeltilmiş frekansları sırası ile şu şekildedir: konstipasyon (%8, %4), baş dönmesi (%7, %5) ve bulantı (%4, %2).

Geriyatrik popülasyon:
Ranolazin kullanan hastalarda rapor edilen advers olaylar arasında, yaşlılarda (≥ 75 yaş), daha genç olanlara (< 75 yaş) oranla yaygın olarak aşağıdaki olayların daha sık (sırasıyla plasebo-düzeltilmiş frekans) yaşandığı bildirilmiştir: konstipasyon (%8, %5), bulantı (%6, %3), hipotansiyon (%5, %1), ve kusma (%4, %1).

Düşük vücut ağırlığına sahip hastalar:
Düşük vücut ağırlığına (≤ 60 kg) sahip hastalarda bildirilen advers olayların türü ve görülme sıklığı yüksek vücut ağırlığına (> 60 kg) sahip hastalarla benzerdir ancak aşağıda bahsedilen bilinen advers olayların plasebo-düzeltilmiş frekansı düşük vücut ağırlıklı hastalarda daha kilolu olanlardan daha yüksektir: bulantı (%14, %2), kusma (%6, %1) ve hipotansiyon (%4, %2).

Laboratuvar bulguları: Sağlıklı bireyler ile ranolazinle tedavi edilen hastaların serum kreatinin düzeylerinde küçük, klinik olarak anlamlı olmayan, geri dönüşümlü yükselmeler gözlenmiştir. Bu bulgularla ilgili böbrek toksisitesine rastlanmamıştır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir renal fonksiyon çalışmasında, glomeruler filtrasyon oranında değişiklik olmadığı halde kreatinin renal tübüler sekresyon oranındaki azalmasından dolayı kreatinin'in klerensinde azalma olduğu saptanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Anjina hastalarında yapılan oral yüksek doz tolerabilite çalışmasında baş dönmesi, bulantı ve kusma insidansında doza bağlı olarak artış görülmüştür. Bu advers olaylara ek

olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan inravenöz aşırı doz çalışmasında diplopi, letarji ve senkop gözlenmiştir. Aşırı doz durumunda hastalar yakından monitorize edilmeli, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Ranolazin'in yaklaşık olarak %62'si plazma proteinlerine bağlandığından hemodiyalizle tamamen temizlenmesi olası değildir.

Pazarlama sonrası deneyimde, ranolazinin tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kasıtlı aşırı dozuna ilişkin ölümle sonuçlanan raporlar olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer kardiyak preparatlar
ATC kodu: C01EB18

Etki mekanizması: Ranolazinin etki mekanizması büyük ölçüde bilinmemektedir. Ranolazin kardiyak hücrelerde bulunan geç sodyum akışının inhibisyonu yoluyla bazı antianjinal etkilere sahip olabilir. Bu intraselüler sodyum akümülasyonunu azaltır ve sonuç olarak intraselüler kalsiyum aşırı yüklenmesini düşürür. Ranolazinin geç sodyum akışını azaltma etkisi sayesinde iskemi sırasında intraselüler iyon dengesizliklerini azalttığı kabul edilmektedir. Selüler kalsiyum aşırı yüklemesindeki bu düşüşle miyokardiyal relaksasyonun iyileşmesi, ve dolayısıyla sol ventriküler diyastolik katılıkta azalma beklenir. Geç sodyum akışının ranolazinle inhibisyonunun, açık etiketli bir çalışmada uzun QT sendromlu (SCN5A ΔKPQ gen mutasyonu olan LQT3) beş hastanın QTc aralığının anlamlı oranda kısalması ile diyastolik relaksasyon geliştirdiği klinik olarak kanıtlanmıştır.

Bu etkiler kalp hızı, kan basıncı veya vazodilasyondaki değişimlere bağlı değildir.

Farmakodinamik etkiler:

Hemodinamik etkiler: Kontrollü çalışmalarda tek başına ranolazinle veya ranolazinin diğer antianjinal tıbbi ürünlerle kombine kullanımı ile tedavi edilen hastalarda ortalama kalp hızı (dakikada < 2 atış) ve ortalama sistolik kan basıncında (< 3 mm Hg) minimal düşüşler görülmüştür.

Elektrokardiyografik etkiler: Ranolazinle tedavi edilen hastalarda QTc aralığında doz ve plazma konsantrasyonuyla ilişkili artışlar (günde iki kez 1000 mg'de yaklaşık 6 milisaniye), T dalga amplitüdünde düşüşler ve bazı durumlarda çentikli T dalgaları gözlenmiştir. Ranolazinin yüzey elektrokardiyogramına bu etkilerinin ventriküler aksiyon potansiyelini uzatan hızlı (fast-rectifying) potasyum kanallarının inhibisyonu ile ve ventriküler aksiyon potansiyelini kısaltan geç sodyum kanallarının inhibisyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. 1.308 hasta ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen ortak verilerin popülasyon analizi QTc'de başlangıç düzeyinden, ranolazin plazma konsantrasyonunun, her 1000 ng/ml 'sinde ortalama 2,4 milisaniye yükseliş gösterdiği

tespit edilmiştir. Bu değerler 500 ve 750 mg'lik dozların günde iki kez alınmasından sonra QTcF'deki (Fridericia düzeltmesi) başlangıç düzeyinden ortalama değişikliklerin sırasıyla 1,9 ve 4,9 milisaniye olarak bulunduğu pivot klinik çalışmalardan elde edilen veriler ile uyumludur. Klinik olarak belirgin karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu eğim daha yüksektir.

Kararsız Anjina/ST Elevasyonsuz Myokard İnfarktüsü Akut Koroner Sendromu olan 6.560 hastada yapılan geniş ölçekli bir çalışmada (MERLIN-TIMI 36) tüm nedenlere bağlı mortalite (rölatif risk ranolazin:plasebo 0,99), ani kardiyak ölüm (rölatif risk ranolazin:plasebo 0,87) veya dökümante edilmiş semptomatik aritmi risklerinde (sırasıyla %3, %3,1) ranolazin ve plasebo arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

MERLIN-TIMI 36 çalışmasında ranolazinle tedavi edilen 3.162 hastada 7 günlük Holter monitorizasyonu sonucunda proaritmik etkiler gözlenmemiştir. Ranolazin ile tedavi edilen hastalarda (%80), ≥ 8 atımlı ventriküler taşikardi dahil aritmi insidansı, plasebo (%87) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az bulunmuştur (%5, %8).

Klinik etkililik ve güvenlilik: Klinik çalışmalar ranolazinin kronik anjinalı hastaların tedavisinde tek başına veya diğer antianjinal tıbbi ürünlerden yararlanımın sub-optimal olduğu durumlarda etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

CARISA pivot çalışmasında, ranolazin günde bir kez 50 mg'lik atenololle, günde bir kez 5 mg'lik amlodipinle veya günde bir kez 180 mg'lik diltiazemle yapılan tedaviye eklenmiştir. Sekiz yüz yirmi üç hasta (%23'ü kadın) günde iki kez 750 mg, günde iki kez 1000 mg ranolazin veya plaseboyla 12 haftalık tedavi almak üzere randomize edilmiştir. Ranolazinin ek tedavi olarak kullanıldığı zaman 12 haftalık tedavide her iki doz ile de egzersiz süresini uzatmada plasebodan daha etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak iki doz arasında egzersiz süresi açısından farklılık tespit edilmemiştir (plaseboyla karşılaştırıldığında 24 saniye; p ≤ 0,03).

Ranolazin plaseboyla karşılaştırıldığında haftalık anjina atağı sayısında ve kısa etkili nitrogliserin tüketiminde belirgin düşüş göstermiştir. Tedavi sırasında ranolazine tolerans gelişmemiştir ve tedavinin aniden kesilmesiyle anjina ataklarında rebound artış gözlenmemiştir. Günde iki kez 1000 mg'lik doz düzeyinde kadınlarda egzersiz süresindeki artış erkeklerdeki artışın yaklaşık %33'ü kadardır. Ancak erkekler ve kadınlar anjina atak sıklığı ve nitrogliserin tüketimi açısından benzer düşüşlere sahiptir. Doza bağlı olarak yan etkiler ile günde iki kez 750 ve 1000 mg doz alımıyla oluşan benzer etkililik göz önüne alındığında, günde iki kez maksimum 750 mg doz önerilir.

Ranolazin ikinci bir çalışma olan ERICA'da günlük 10 mg'lik amlodipin tedavisine eklenmiştir (ruhsatlı maksimum doz). Beş yüz altmış beş hasta günde 10 mg amlodipin tedavisine ek olarak 1 hafta süresince başlangıç dozu olarak günde iki kez 500 mg ranolazin veya plasebo, takip eden 6 hafta süresince günde iki kez ranolazin 1000 mg veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Ayrıca çalışma popülasyonunun %45'i uzun etki süreli nitratlar almıştır. Ranolazin plasebo ile karşılaştırıldığında haftalık anjina atak sayısında (p = 0,028) ve kısa etki süreli nitrogliserin tüketiminde (p = 0,014) anlamlı düşüşe neden olmuştur. Anjina ataklarının ve tüketilen nitrogliserin tabletlerin ortalama

sayısı yaklaşık olarak haftada bir oranında düşmüştür.

Ana doz bulma çalışması MARISA'da Ranolazin monoterapi olarak kullanılmıştır. Yüz doksan bir hasta haftada bir çapraz geçişli tedavi tasarımı ile günde iki kez ranolazin 500 mg, günde iki kez ranolazin 1000 mg, günde iki kez ranolazin 1500 mg ve buna karşılık gelen plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Ranolazin, gözlenen doz-cevap ilişkisiyle, çalışılan tüm dozlarda egzersiz süresini, anjinaya kadar geçen süreyi ve 1 mm ST segment depresyonu ortaya çıkana kadar olan süreyi uzatmada plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Ranolazinin her üç dozu da doza bağımlı cevap göstererek günde iki kez 500 mg'da 24 saniye, günde iki kez 1500 mg'da 46 saniyeye kadar olacak şekilde egzersiz süresinde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme sağlamıştır. Bu çalışmada egzersiz süresinin en uzun olduğu grup 1500 mg grubudur ancak yan etkilerde orantısız bir artış olduğundan 1500 mg dozuyla daha fazla çalışılmamıştır.

Kararsız Anjina/ST Elevasyonsuz Myokard İnfarktüsü Akut Koroner Sendromu olan 6.560 hastada yapılan geniş ölçekli çalışmada (MERLIN-TIMI 36) standart tıbbi tedaviye (beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar, anti-platelet ajanlar, lipid azaltıcı tıbbi ürünler ve ADE inhibitörlerini içeren) eklendiğinde ranolazin ve plasebo arasında tüm nedenlerden ölüm (rölatif risk ranolazin:plasebo 0,99), ani kardiyak ölüm (rölatif risk ranolazin:plasebo 0,87) veya dökümante edilmiş semptomatik aritmi (sırasıyla %3, %3,1) riskleri açısından bir fark olmadığı görülmüştür.

MERLIN-TIMI 36'daki hastaların yaklaşık yarısı anjina öyküsüne sahiptir. Sonuçlar ranolazin alan hastaların egzersiz süresinin plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında 31 saniye daha uzun olduğunu göstermiştir ($p = 0,002$). Seattle Anjina Anketi uygulanarak yapılan değerlendirmede, plaseboyla tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, anjina sıklığı ($p < 0,001$) dahil çeşitli yönlerden anlamlı etkileri olduğu bulunmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalara beyaz ırktan olmayanların düşük oranda dahil edilmiş olması nedeniyle, beyaz ırktan olmayan hastalarda ilacın etkililiği ve güvenliliği konusunda bir yargıya varılamaz.

18 yaş ve üzeri 2604 hastanın yer aldığı faz 3, çift kör, plasebo kontrollü, olay güdümlü bir çalışmada (RIVER-PCI), kronik anjina öyküsü olan ve PKG sonrasında tamamlanmamış revaskülarizasyon kaydedilen hastalarda doz günde iki kez 1000 mg'a arttırılmıştır (bu dozaj, mevcut KÜB'de onaylı değildir). Birleşik primer sonlanım noktası (iskemiye bağlı revaskülarizasyon veya iskemiye bağlı revaskülarizasyon olmaksızın hastaneye yatışın ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre) bakımından ranolazin grubu (%26,2) ile plasebo grubu (%28,3) arasında anlamlı fark saptanmamış, tehlike oranı 0,95, %95 GA 0,82-1,1, p=0,48 olarak kaydedilmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite, KV ölüm veya majör advers kardiyovasküler olaylar (MAKO) ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riski genel popülasyonda tedavi grupları arasında benzer bulunmuş; ancak, 75 yaş ve üzerinde olup ranolazin tedavisi alan hastalarda MAKO plasebo alanlara kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %17 ve %11,3); ayrıca, 75 yaş ve üzerindeki hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede numerik olarak artış olmuştur (%9,2 ve %5,1, p=0,074).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

LATİXA'nın oral uygulamasından sonra pik plazma konsantrasyonları (Cmaks) tipik olarak 2 ila 6 saat arasında gözlenmiştir. Kararlı duruma genellikle 3 gün boyunca günde iki kez dozlanmasıyla ulaşılmaktadır.

Emilim:
Ani salımlı ranolazin tabletlerin oral uygulanmasından sonra ranolazinin ortalama mutlak biyoyararlanımı bireyler arasında büyük farklılıklar göstermekle birlikte, %35-50 aralığındadır. Ranolazin maruziyeti doza oranla daha çok artar, günde iki kez uygulanan doz 500 mg'dan 1000 mg'a çıkarıldığında kararlı durumdaki EAA 2,5 ila 3 kat artar. Sağlıklı gönüllülerle yapılan farmakokinetik çalışmasında günde iki kez alınan 500 mg'lık doz ardından kararlı durumdaki Cmaks ortalamada yaklaşık olarak 1770 (SS 1040) ng/ml ve kararlılık halindeki EAA_{0-12} ortalamada 13.700 (SS 8290) ng x saat/ml'dir. Yiyecekler, ranolazin absorpsiyonunun hızını ve miktarını etkilemez.

Dağılım:
Ranolazinin yaklaşık olarak %62'si plazma proteinlerine, esas olarak alfa-1 asit glikoproteinlere ve zayıf bir şekilde albumine bağlanır. Ortalama kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık olarak 180 L'dir.

Biyotransformasyon:
Ranolazin hızlı ve yaygın bir şekilde metabolize olur. Sağlıklı genç yetişkinlerde 500 mg'lık [^{14}C]-ranolazinin oral tek doz alımının ardından plazmada yaklaşık %13'lük radyoaktivite oluşur. İnsan plazmasında (47 metabolit), idrarda (> 100 metabolit) ve feçeste (25 metabolit) çok sayıda metabolit belirlenmiştir. En önemlileri O-demetilasyon ve N-dealkilasyon olan ondört primer yol tanımlanmıştır. İnsan karaciğer mikrozomları kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar, ranolazinin primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize olmakla birlikte aynı zamanda CYP2D6 tarafından da metabolize edildiğini göstermiştir. Günde iki kez 500 mg alan CYP2D6 aktivitesi eksikliği olan bireyler (zayıf metabolizörler) CYP2D6'yı metabolize edebilme kapasiteli (yaygın metabolizörler) bireylerden %62 daha yüksek EAA sahiptir. Günde iki kez alınan 1000 mg'lık dozda karşılık gelen fark %25'tir.

Eliminasyon:
Ranolazin primer olarak metabolizma tarafından elimine edilir. Dozun %5'ten azı idrar ve feçes ile değişmemiş olarak atılır. [^{14}C]-ranolazinin 500 mg'lik tek dozu sağlıklı bireylere oral yoldan uygulanmasının ardından, radyoaktivitenin %73'ü idrarda ve % 25'i feçeste tespit edilmiştir.

Artan dozla azalan ranolazin klerensi doz bağımlıdır. İntravenöz uygulama sonrası eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir. Ranolazinin oral uygulaması sonrasında kararlı durumdaki terminal yarı ömrü, absorpsiyon hızı sınırlı eliminasyon nedeniyle yaklaşık 7 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Ranolazin maruziyeti doza oranla daha çok artar, günde iki kez uygulanan doz 500 mg'dan 1000 mg'a çıkarıldığında kararlı durumdaki EAA 2,5 ila 3 kat artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Ranolazinin farmakokinetiği üzerine çeşitli faktörlerin etkisi 928 anjina hastası ve sağlıklı deneklerde yapılan bir popülasyon farmakokinetik çalışması ile incelenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Ranolazinin farmakokinetik parametreleri pediyatrik popülasyonda (< 18 yaş) çalışılmamıştır.

Yaşlılar:
Farmakokinetik parametreler üzerine yaşın tek başına klinik olarak ilişkili bir etkisi bulunmamaktadır. Buna karşın yaşlı hastalar böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı azalma nedeniyle ranolazine daha fazla maruz kalabilirler.

Böbrek yetmezliği:
Ranolazinin, renal fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştıran bir farmakokinetik çalışmada, böbrek fonksiyonu normal olan bireylerle karşılaştırıldığında, hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda ranolazin EAA'ı, ortalama olarak 1,7-2 kat fazla bulunmuştur. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda EAA'da bireysel değişkenlik çok fazladır. Böbrek fonksiyonunun azalması ile metabolitlerin EAA'ında bir artış görülür. Farmakolojik olarak aktif bir ranolazin metabolitinin EAA'ı, şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 5 kat artar.

Popülasyon farmakokinetik analizinde orta derece böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 40 ml/dak.) olan hastalarda ranolazin maruziyetinde yaklaşık 1,2 kat artış tespit edilmiştir. Şiddetli derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10-30 ml/dak.) olan hastalarda ranolazin maruziyetinde yaklaşık 1,3 ila 1,8 kat artış tespit edilmiştir.

Ranolazin farmakokinetiği üzerinde diyalizin etkisi değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Ranolazinin farmakokinetiği hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır. Ranolazin EAA'ı hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda değişmezken orta şiddette yetmezlik olan hastalarda 1,8 kat artar. Bu hastalarda QT uzaması daha belirgindir.

Cinsiyet etkileri:
Cinsiyetin klinik olarak farmakokinetik parametreler üzerine bir etkisi yoktur.

Vücut ağırlığı:
40 kg'lık bireylerin maruziyetinin, 70 kg ağırlığındaki bireylerle karşılaştırıldığında

yaklaşık 1,4 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır.

KKY:
KKY NYHA-New York Kalp Birliği Sınıf III ve IV'de plazma konsantrasyonları yaklaşık 1,3 kat daha yüksek olarak hesaplanmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalar sırasında gözlenmeyen, ancak klinik maruziyet dozlarına benzer dozlarda hayvanlarda gözlenen advers reaksiyonlar şunlardır: Ranolazin konvülsiyonla ilişkilendirilmiştir ve önerilen maksimum klinik dozdan yaklaşık olarak 3 kat yüksek olan plazma konsantrasyonlarında sıçan ve köpeklerde görülen mortalite oranı artmıştır.

Sıçanlarda yapılan kronik toksisite çalışmaları, klinikte hastalara verilen dozların hafifçe üzerinde olan maruziyetlerin adrenal değişimler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu etki plazma kolesterol konsantrasyonlarının artışı ile ilişkilidir. İnsanda benzer değişimler tanımlanmamıştır. İnsanda adreno-kortikal aks üzerine herhangi bir etki belirlenmemiştir.

Uzun dönem karsinojenite çalışmalarında farede 50 mg/kg/güne (150 mg/m^2/gün), sıçanda ise 150 mg/kg/güne (900 mg/m^2/gün) kadar olan ranolazin dozlarının, herhangi bir tümör çeşidinin insidansında ilişkili bir artışa neden olduğu gözlenmemiştir. Bu dozlar mg/m^2 cinsinden, önerilen maksimum insan dozu olan 2 gram'lık dozun farede 0,1, sıçanda ise 0,8 katına karşılık gelen dozlar olup, bu türlerde tolere edilebilen maksimum dozları temsil etmektedir.

Ranolazinin oral uygulaması takiben; erkek ve dişi sıçanlarda, insanda beklenilen maruziyet seviyelerinin (EAA) sırasıyla 3,6 kat veya 6,6 kat üzerindeki seviyelerde doğurganlık etkilenmemiştir.

Sıçanlar ve tavşanlarda embriyo-fötal toksisite çalışmaları yapılmıştır:
Anne tavşanlar, beklenen insan seviyelerine benzer plazma ranolazin seviyelerine maruz kaldıklarında (EAA), tavşan fetüslerinde hiçbir etki kaydedilmemiştir.

Anne sıçanlar ise beklenen insan seviyelerinden 2 kat daha fazla seviyelere maruz kaldıklarında (EAA), fetüslerde hiçbir etki görülmezken, anne sıçanların maruziyeti insanlarda elde edilenlerden 7,5 kat fazla olduğunda azalmış fötal ağırlık ve düşük kemikleşme gözlenmiştir.

Emziren anne sıçanların maruziyeti beklenen insan seviyelerinden 1,3 kat daha yüksek iken yavrularda doğum sonrası mortalite kaydedilmemesine rağmen; maruziyet beklenen insan seviyelerinden 3 kat daha yüksek olduğunda ise ranolazinin süte atıldığının kanıtlanmasıyla doğum sonrası mortalite kaydedilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Karnauba mumu
Hipromelloz (2910)
Magnezyum stearat
Metakrilik asit-etil akrilat kopolimer (1:1)
Mikrokristalin selüloz
Sodyum hidroksit
Titanyum dioksit
Makrogol 3350
Polivinil alkol-kısmen hidrolize
Demir oksit sarı
Demir oksit kırmızı
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değil.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Alüminyum blister
60 uzatılmış salımlı tabletli ambalajlar

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

249/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Eylül 2021