

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tezulix 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Tezulix 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Tezulix 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tezulix 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 375 mg ρανολαζίνης.

Tezulix 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 500 mg ρανολαζίνης.

Tezulix 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 750 mg ρανολαζίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Tezulix 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την ένδειξη 375 στη μία πλευρά του δισκίου. Διαστάσεις δισκίου: 15 × 7 mm περίπου.

Tezulix 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Ανοικτά καστανοκίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την ένδειξη 500 στη μία πλευρά του δισκίου. Διαστάσεις δισκίου: 17 × 8 mm περίπου.

Tezulix 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης  
Ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την ένδειξη 750 στη μία πλευρά του δισκίου. Διαστάσεις δισκίου: 19 × 9 mm περίπου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tezulix 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 Tezulix διατίθεται ως δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 375 mg, 500 mg, και 750 mg.  
Ενήλικες: Η συνιστώμενη αρχική δόση Tezulix 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 Tezulix 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 Tezulix 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 Tezulix 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 4.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Tezulix 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, βορικοναζόλη, 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 αμιοδαρόνης.

### **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 P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (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) (NYHA 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 Tezulix 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 Tezulix 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 Tezulix δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοϊίνη, 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).

#### Νάτριο

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

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Οι επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ρανολαζίνη

Αναστολείς του CYP3A4 ή της P-gp: 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 κετοκοναζόλη 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, κετοκοναζόλη, 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 δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 1,5 έως 2,4 φορές. Προσεκτική τιτλοδότηση του Tezulix συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται διλτιαζέμη και άλλοι μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη). Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Tezulix (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 Tezulix συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αναστολείς της P-gr. Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Tezulix (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 Tezulix 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 Tezulix μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων αυτών.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ρανολαζίνη είναι ένας ήπιος αναστολέας του CYP2D6. Το Tezulix 750 mg δύο φορές την ημέρα αύξησε 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 Tezulix, και μπορεί να απαιτηθούν μικρότερες δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

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

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

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

**Ατορβαστατίνη:** Το Tezulix 1000 mg, 2 φορές ημερησίως, αύξησε την  $C_{max}$  και την AUC της ατορβαστατίνης 80mg, 1 φορά ημερησίως, κατά 1,4 και 1,3 αντίστοιχα και άλλαξε τις  $C_{max}$  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 Tezulix.

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

**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 συγχωρηθούν Tezulix και τακρόλιμους και ότι η δοσολογία 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 μετφορμίνη (1000 mg 2 φορές την ημέρα) αυξήθηκε κατά 1,4 και 1,8 φορές σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όταν συγχωρηγήθηκε με Tezulix 500 mg και 1000 mg 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 συγχωρηγούμενη 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, αμιτριπυλίνη).

#### **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 Tezulix 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 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Tezulix στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Tezulix ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, θολή όραση, διπλωπία, συγχυτική κατάσταση, μη φυσιολογικός συντονισμός, 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 ρανολαζίνη 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 ρανολαζίνη.

- 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  $< 1/1.000$ )
- Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			ανορεξία, μειωμένη όρεξη, αφυδάτωση	υπονατριαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές			άγχος, αύπνια συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις	αποπροσανατολισμός		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		ζάλη, κεφαλαλγία	λήθαργος, συγκοπή, υπαισθησία, υπνηλία, τρόμος, ζάλη θέσης, παραισθησία	αμνησία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, απώλεια συνείδησης, μη φυσιολογικός συντονισμός, διαταραχή βαδίσματος, παροσμία		μυόκλωνος
Οφθαλμικές διαταραχές			θολή όραση, οπτική διαταραχή, διπλωπία			
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			ίλιγγος, εμβοές	έκπτωση της ακουστικής οξύτητας		
Αγγειακές διαταραχές			εξάψεις, υπόταση	περιφερική ψυχρότητα, ορθοστατική υπόταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			δύσπνοια, βήχας, επίσταξη	συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία	κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, δυσπεψία,	παγκρεατίτιδα, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, στοματική		

			μετεωρισμός, δυσφορία του στομάχου	υπαισθησία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			κνησμός, υπερίδρωση	αγγειοοίδημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, κρύος ιδρώτας, εξάνθημα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			πόνος στα άκρα, μυϊκές κράμπες, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			δυσουρία, αιματοουρία, χρωματοουρία	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, κατακράτηση ούρων		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				στυτική δυσλειτουργία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		εξασθένιση	κόπωση, περιφερικό οίδημα			
Παρακλινικές εξετάσεις			αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, παρατεταμένο διορθωμένο διάστημα QT, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ή λευκών αιμοσφαιρίων, μειωμένο σωματικό βάρος	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 εικονικό φάρμακο και με ρανολαζίνη. Αξιολογήσεις σε ασθενείς οι οποίοι ενδεχομένως να θεωρούνται υψηλότερου κίνδυνου για παρουσίαση ανεπιθύμητων συμβάντων όταν τους χορηγούνται άλλα αντιστηθαγγικά 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 ρανολαζίνη στη μελέτη RIVER-PCI (PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) (βλ. παράγραφο 5.1) όπου ασθενείς με ατελή επαναγγείωση μετά-PCI έλαβαν ρανολαζίνη έως 1000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο 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 ρανολαζίνη 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 (ρανολαζίνη 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 στον γενικό πληθυσμό. Από τα πιο συχνά αναφερόμενα, τα ακόλουθα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά με τη ρανολαζίνη (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 ρανολαζίνη. 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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό 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 ρανολαζίνη ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με θανατηφόρο/ος έκβαση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη 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 αντιστηθαγγχικές 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 ανισοροπίες 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 αντιστηθαγγχικά 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 ρανολαζίνη. 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 της ρανολαζίνης 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 ρανολαζίνη βάσει μιας 7ήμερης παρακολούθησης Holter στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Υπήρξε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς στους χορηγήθηκε ρανολαζίνη (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 της ρανολαζίνης στη θεραπεία ασθενών με χρόνια στηθάγχη, χρησιμοποιούμενο είτε μόνο είτε όταν το όφελος από άλλα αντιστηθαγικά φαρμακευτικά προϊόντα ήταν υποβέλτιστο.

Στην πιλοτική μελέτη, CARISA, η ρανολαζίνη 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 ρανολαζίνης 750 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου. Η ρανολαζίνη 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,  $p \leq 0,03$ ).

Η ρανολαζίνη 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 στηθαγικά 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, η ρανολαζίνη προστέθηκε στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (η μέγιστη επισημασμένη δόση). Πεντακόσιοι εξήντα πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μια αρχική δόση ρανολαζίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου για 1 εβδομάδα, και ακολούθησαν 6 εβδομάδες θεραπείας με ρανολαζίνη 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου, πέραν της συγχωρηγούμενης θεραπείας με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως. Επιπρόσθετα, το 45% του πληθυσμού της μελέτης έλαβε επίσης νιτρώδη μακράς δράσεως. Η ρανολαζίνη 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 ρανολαζίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως, 1.500 mg δύο φορές ημερησίως, και εικονικού φαρμάκου, καθένα για μια εβδομάδα σε διασταυρούμενο σχεδιασμό. Η ρανολαζίνη ήταν σημαντικά ανώτερη 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 της ρανολαζίνης 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 ρανολαζίνης, 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 έπεται από του στόματος χορήγηση δισκίων ρανολαζίνης άμεσης αποδέσμευσης κυμαινόταν από 35%–50%, με μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Η έκθεση στη ρανολαζίνη 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, έπεται 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. Έπεται 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 έπεται από ενδοφλέβια χορήγηση. Η τελική ημίσεια ζωή σε σταθερή κατάσταση έπεται 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 έπεται από

εφάπαξ από του στόματος δόση 500 mg [<sup>14</sup>C]-ρανολαζίνης. Ένας μεγάλος αριθμός μεταβολιτών έχει αναγνωριστεί στο ανθρώπινο πλάσμα (47 μεταβολίτες), στα ούρα (>100 μεταβολίτες), και στα κόπρανα (25 μεταβολίτες). Δεκατέσσερις κύριες οδοί έχουν αναγνωριστεί 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.

Επιδράσεις 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 αιμοδύλισης στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης δεν έχει αξιολογηθεί.

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**

#### Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Μεθακρυλικού οξέος-αιθυλεστέρα ακρυλικού συμπολυμερές (1:1)

Υπρομελλόζη (5 mPa·s)

Νατρίου υδροξείδιο

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) – μόνο στα 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172) – μόνο στα 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (PVC/PVDC//Al): 30, 60 και 100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Tezulix 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: 41672/09-05-2023

Tezulix 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: 41673/09-05-2023

Tezulix 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης: 41674/09-05-2023

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

09 Μαΐου 2023

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

17 Νοεμβρίου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>).