

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 375 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 375 mg ranolazyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Jasnoniebieska, owalna tabletka z wytłoczonym po jednej stronie napisem 375.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ranexa jest wskazany u osób dorosłych jako lek dodatkowy w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu (takich jak leki beta-adrenolityczne lub antagoniści kanałów wapniowych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Ranexa jest dostępny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 375 mg, 500 mg i 750 mg.

Dorośli: Zalecana dawka początkowa produktu Ranexa wynosi 375 mg dwa razy na dobę. Po 2–4 tygodniach leczenia dawkę należy indywidualnie dobierać do dawki 500 mg dwa razy na dobę i, zależnie od odpowiedzi pacjenta, ponownie aż do zalecanej maksymalnej dawki 750 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Jeśli u pacjenta występują działania niepożądane związane z leczeniem (np. zawroty głowy, nudności lub wymioty), może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa do 500 mg lub 375 mg dwa razy na dobę. Jeśli po zmniejszeniu dawki objawy nie ustępują, lek należy odstawić.

Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A4 i inhibitorami glikoproteiny P (P-gp): Ostrożne dobieranie dawki jest zalecane u pacjentów leczonych umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. diltiazem, flukonazol, erytromycyna) lub inhibitorami P-gp (np. werapamil, cyklosporyna) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek: Zaleca się ostrożne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2). Produkt Ranexa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby: Zaleca się ostrożne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt Ranexa jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki (patrz punkt 4.4). U pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona ekspozycja na ranolazynę w związku ze zmniejszeniem czynności nerek związanym z wiekiem (patrz punkt 5.2). Częstość występowania działań niepożądanych była większa u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Mała masa ciała: Częstość występowania działań niepożądanych była większa u pacjentów z małą masą ciała (≤ 60 kg). U pacjentów z małą masą ciała należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Zastoinowa niewydolność krążenia: U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III–IV w klasyfikacji NYHA) należy zachować ostrożność podczas zwiększania dobieranej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ranexa u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki Ranexa należy połykać w całości. Nie wolno ich kruszyć, dzielić ani żuć. Tabletki można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itakonazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Jednoczesne podawanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia (np. chinidyna) lub klasy III (np. dofetylid, sotalol) innych niż amiodaron.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania lub zwiększania dawki ranolazyny u pacjentów, u których spodziewane jest zwiększenie ekspozycji na produkt:

- Jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- Łagodne zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- Łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny $30\text{--}80$ ml/min) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci z małą masą ciała (≤ 60 kg) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III–IV w klasyfikacji NYHA) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów, u których występuje kilka z tych czynników, spodziewane jest dodatkowe zwiększenie ekspozycji na lek. Prawdopodobne jest wystąpienie działań niepożądanych zależnych od dawki. Jeśli produkt Ranexa jest stosowany u pacjentów z kilkoma z tych czynników, należy prowadzić częstą obserwację działań niepożądanych, zmniejszyć dawkę, a w razie konieczności odstawić lek.

Ryzyko zwiększenia ekspozycji prowadzące do wystąpienia działań niepożądanych u takich podgrup pacjentów jest większe u pacjentów bez aktywności CYP2D6 (pacjenci z wolnym metabolizmem) niż u pacjentów z możliwością metabolizowania CYP2D6 (pacjenci z szybkim metabolizmem) (patrz

punkt 5.2). Powyższe środki ostrożności spowodowane są ryzykiem u pacjentów z wolnym metabolizmem CYP2D6 i są wymagane, gdy stan metabolizmu CYP2D6 nie jest znany. U pacjentów z szybkim metabolizmem (wysoka aktywność CYP2D6) potrzeba stosowania środków ostrożności jest mniejsza. Jeśli określono status CYP2D6 pacjenta (np. za pomocą genotypowania) lub był on wcześniej znany jako znaczny metabolizm, u takich pacjentów z kilkoma z powyższych czynników ryzyka można stosować produkt Ranexa przy zachowaniu ostrożności.

Wydłużenie odstępu QT: ranolazyna blokuje wewnętrzny korygujący prąd potasowy (ang. I_{Kr}) i wydłuża odstęp QTc w sposób zależny od dawki. Analiza połączonych danych populacji pochodzących od pacjentów i zdrowych ochotników wykazała, że nachylenie wykresu zależności stężenie w osoczu - QTc oszacowano na 2,4 ms na 1000 ng/ml, co odpowiada w przybliżeniu wzrostowi od 2 do 7 ms w zakresie stężenia w osoczu dla ranolazyny podawanej w dawce 500 lub 1000 mg dwa razy na dobę. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT w wywiadzie lub przypadkami zespołu wydłużonego QT w rodzinie, u pacjentów ze znanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i u pacjentów leczonych produktami wpływającymi na odstęp QTc (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami: Oczekuje się, że jednoczesne podawanie z induktorami CYP3A4 prowadzi do braku skuteczności. Produktu Ranexa nie należy stosować u pacjentów leczonych induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.5).

Zaburzona czynność nerek: Czynność nerek ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem i w związku z tym podczas leczenia ranolazyną ważne jest kontrolowanie czynności nerek w regularnych odstępach czasu (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.8 i 5.2).

Sód: ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, tj. zasadniczo jest „pozbawiony sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami i inne rodzaje interakcji

Działanie innych leków na ranolazynę

Inhibitory CYP3A4 lub P-gp: Ranolazyna jest substratem cytochromu CYP3A4. Inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenie ranolazyny w osoczu. Możliwość wystąpienia zależnych od dawki działań niepożądanych (np. nudności, zawrotów głowy) może się również zwiększyć wraz ze zwiększeniem stężenia w osoczu. Jednoczesne leczenie ketokonazolem w dawce 200 mg dwa razy na dobę podczas leczenia ranolazyną zwiększało 3,0–3,9-krotnie wartość AUC ranolazyny. Jednoczesne podawanie ranolazyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itraconazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Sok grejpfrutowy jest również silnym inhibitorem CYP3A4.

Diltiazem (w dawce od 180 do 360 mg raz na dobę), umiarkowanie silny inhibitor CYP3A4, powoduje zależne od dawki 1,5–2,4-krotne zwiększenie średniego stężenia ranolazyny w stanie stacjonarnym. Zaleca się ostrożne dobieranie dawki produktu Ranexa u pacjentów leczonych diltiazemem i innymi umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną, flukonazolem). Może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ranolazyna jest substratem glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna, werapamil) zwiększają stężenie ranolazyny w osoczu. Werapamil (w dawce 120 mg trzy razy na dobę) zwiększa 2,2-krotnie stężenie ranolazyny w stanie stacjonarnym. Zaleca się ostrożne dobieranie dawki produktu Ranexa u pacjentów leczonych inhibitorami glikoproteiny P. Może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Induktory CYP3A4: Ryfampicyna (w dawce 600 mg raz na dobę) zmniejsza stężenie ranolazyny w stanie stacjonarnym o około 95%. Należy unikać rozpoczynania leczenia produktem Ranexa podczas

podawania induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2D6: Ranolazyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2D6, a zatem inhibitory tego enzymu mogą zwiększyć stężenie ranolazyny w osoczu. Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, podawana w dawce 20 mg raz na dobę zwiększała średnio 1,2-krotnie stężenie ranolazyny w osoczu w stanie stacjonarnym podawanej w dawce 1000 mg dwa razy na dobę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki. W przypadku podawania dawki ranolazyny wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP2D6 może powodować zwiększenie wartości AUC ranolazyny o około 62%.

Działanie ranolazyny na inne leki

Ranolazyna jest umiarkowanym lub silnym inhibitorem glikoproteiny P i słabym inhibitorem CYP3A4 i może zwiększać stężenie w osoczu substratów glikoproteiny P lub CYP3A4. Może ulec zwiększeniu dystrybucja tkankowa leków transportowanych przez glikoproteinę P.

Może być wymagane dostosowanie dawki wrażliwych substratów CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna) i substratów CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyna, takrolimus, sirolimus, ewerolimus), gdyż produkt Ranexa może zwiększać stężenie tych leków w osoczu.

Dostępne dane sugerują, że ranolazyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Produkt Ranexa, stosowany w dawce 750 mg dwa razy na dobę powodował 1,8-krotne zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu. Z tego względu ekspozycja na metoprolol lub inne substraty CYP2D6 (np. propafenon i flekanid lub, w mniejszym stopniu trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne) może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania produktu Ranexa i mogą być wymagane mniejsze dawki tych produktów.

Nie oceniano możliwości hamowania CYP2B6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z substratami CYP2B6 (np. bupropion, efawirenz, cyklofosfamid).

Digoksyna: Podczas równoczesnego podawania produktu Ranexa i digoksyny zgłaszano 1,5-krotne zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu. Dlatego też należy kontrolować stężenie digoksyny po rozpoczęciu i zakończeniu leczenia produktem Ranexa.

Symwastatyna: Metabolizm i klirens symwastatyny są wysoce zależne od CYP3A4. Produkt Ranexa podawany w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zwiększał stężenie laktonu symwastatyny, kwasu symwastatyny około 2-krotnie. Rabdomioliza jest związana ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny, a w okresie po wprowadzeniu produktu na rynek stwierdzano przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących produkt Ranexa i symwastatynę. Należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jakąkolwiek dawkę produktu Ranexa.

Atorwastatyna: produkt Ranexa podawany w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zwiększał C_{max} i AUC atorwastatyny stosowanej w dawce 80 mg, odpowiednio, 1,4–1,3-krotnie i zmieniał C_{max} i AUC metabolitów atorwastatyny o mniej niż 35%. U pacjentów przyjmujących produkt Ranexa należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny i odpowiedni nadzór kliniczny.

U pacjentów przyjmujących produkt Ranexa należy rozważyć zmniejszenie dawki innych statyn, metabolizowanych przez CYP3A4 (np. lowastatyny).

Takrolimus, cyklosporyna, sirolimus, ewerolimus: Po podaniu ranolazyny w osoczu pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu, substratu CYP3A4. Podczas jednoczesnego stosowania produktu Ranexa i takrolimusu zaleca się monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi oraz odpowiednie dostosowanie jego dawki. Zalecenie to dotyczy również innych substratów CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyna, sirolimus, ewerolimus).

Leki transportowane przez przenośnik kationów organicznych-2 (OCT2): ekspozycja na metforminę (1000 mg dwa razy na dobę) w osoczu wzrosła 1,4 i 1,8 krotnie u pacjentów z cukrzycą typu II, którym podawano jednocześnie produkt Ranexa w dawce odpowiednio 500 mg i 1000 mg dwa razy na dobę. Ekspozycja na inne substraty OCT2, w tym, ale nie tylko, pindolol i wardeniklinę, może podlegać zmianom w podobnym stopniu

Istnieje teoretyczne ryzyko, że leczenie ranolazyną w skojarzeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstępy QTc, może powodować interakcje farmakodynamiczne i zwiększać ewentualne ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Przykłady takich leków to: określone leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), określone leki przeciwaritmiczne (np. chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), erytromycyna i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, doksepina, amitryptylina).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania ranolazyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na zarodek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Ranexa nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy ranolazyna przenika do mleka kobiet. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksikologiczne wykazały, że ranolazyna przenika do mleka u szczurów (dalsze informacje patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Produktu Ranexa nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność: Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały negatywnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie jest znany wpływ ranolazyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Ranexa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Produkt Ranexa może powodować zawroty głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, stan splątania, nieprawidłową koordynację ruchową i halucynacje (patrz punkt 4.8), co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u pacjentów przyjmujących produkt Ranexa mają najczęściej nasilenie łagodne lub umiarkowane i często występują w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Takie działania zgłaszano podczas programu badania klinicznego III fazy, do którego włączono łącznie 1030 pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową, leczonych produktem Ranexa.

Poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych według klasyfikacji układów narządowych i bezwzględnej częstości, których prawdopodobieństwo wystąpienia w związku z lekiem uważa się przynajmniej za możliwe. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, odwodnienie.

Rzadko: hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: lęk, bezsenność, stan splątania, omamy.

Rzadko: dezorientacja.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy.

Niezbyt często: letarg, omdlenia, niedoczulica, senność, drżenie, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje.

Rzadko: amnezja, obniżony poziom świadomości, utrata świadomości, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia chodu, omamy węchowe.

Częstość nieznana: drgawki kloniczne mięśni

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szumy uszne.

Rzadko: upośledzenie słuchu.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze.

Rzadko: obwodowe uczucie zimna, niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, kaszel, krwawienie z nosa.

Rzadko: uczucie ucisku w gardle.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie, wymioty, nudności.

Niezbyt często: ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia, dyskomfort żołądka.

Rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie dwunastnicy z nadżerkami, niedoczulica jamy ustnej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, nadmierne pocenie się.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zimne poty, wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból w kończynach, skurcz mięśni, obrzęk stawów, osłabienie siły mięśniowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwiomocz, nieprawidłowa barwa moczu.

Rzadko: ostra niewydolność nerek, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia.

Niezbyt często: zmęczenie, obrzęk obwodowy

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony skorygowany odstęp QT, zwiększenie liczby płytek krwi lub leukocytów, zmniejszenie masy ciała.

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Profil działań niepożądanych był generalnie podobny w badaniu MERLIN-TIMI 36. W tym długoterminowym badaniu zgłaszano również ostrą niewydolność nerek, która występowała z częstością mniejszą niż 1% zarówno u pacjentów, u których stosowano placebo jak i ranolazynę. Oceny przeprowadzone u pacjentów, którym może zagrażać większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia innymi lekami przeciwdławicowymi np. pacjenci z cukrzycą,

pacjenci z niewydolnością krążenia klasy I lub II lub pacjenci z obturacyjną chorobą płuc, potwierdziły, że te choroby nie wiązały się ze zwiększeniem częstości działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów leczonych ranolazyną w badaniu RIVER-PCI (patrz punkt 5.1), w którym pacjenci z niepełną rewaskularyzacją po przezskórnej interwencji wieńcowej (post-PCI), otrzymywali do 1000 mg ranolazyny dwa razy na dobę lub placebo przez około 70 tygodni, obserwowano zwiększenie częstości działań niepożądanych. W badaniu tym odnotowano zwiększoną częstość występowania zastoinowej niewydolności serca w grupie pacjentów otrzymujących ranolazynę (2,2% vs 1,0% w grupie placebo). U pacjentów otrzymujących 1000 mg ranolazyny dwa razy na dobę częściej występował również przemijający atak niedokrwienny niż u pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 1,0% vs 0,2%); jednak częstość występowania udaru była podobna w obu grupach (1,7% u pacjentów otrzymujących ranolazynę vs 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo).

Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek i z małą masą ciała: Zwykle działania niepożądane występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak typy zdarzeń w tych podgrupach były podobne do zdarzeń obserwowanych w całej populacji. Spośród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych następujące działania występowały częściej u pacjentów stosujących produkt Ranexa (częstości po odjęciu częstości w grupie placebo) u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) niż u młodszych pacjentów (< 75 lat): zaparcie (8% w porównaniu do 5%), nudności (6% w porównaniu do 3%), niedociśnienie tętnicze (5% w porównaniu do 1%) i wymioty (4% w porównaniu do 1%).

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 –80 ml/min) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml/min), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych i częstości po odjęciu placebo należały: zaparcie (8% w porównaniu do 4%), zawroty głowy (7% w porównaniu do 5%) i nudności (4% w porównaniu do 2%).

Zwykle typ i częstość działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z małą masą ciała (≤ 60 kg) były podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z większą masą ciała (> 60 kg); jednak częstości po odjęciu placebo następujących wspólnych działań niepożądanych były wyższe u pacjentów z mniejszą masą ciała niż u pacjentów z większą masą ciała: nudności (14% w porównaniu do 2%), wymioty (6% w porównaniu do 1%) i niedociśnienie (4% w porównaniu do 2%).

Wyniki laboratoryjne: U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych produktem Ranexa obserwowano niewielkie, niemające znaczenia klinicznego, odwracalne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Wyniki te nie wiązały się z toksycznością dla nerek. Badanie czynności nerek u zdrowych ochotników wykazało zmniejszenie klirensu kreatyniny bez zmiany szybkości filtracji kłębuszkowej zgodnej z zahamowaniem wydzielania kreatyniny przez kanaliki nerkowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniu tolerancji po podaniu doustnym dużej dawki u pacjentów z dławicą piersiową częstość występowania zawrotów głowy, nudności i wymiotów zwiększyła się w sposób proporcjonalny do dawki. Oprócz tych objawów niepożądanych obserwowano również podwójne widzenie, letarg i omdlenia w badaniu przedawkowania po podaniu dożylnym u zdrowych ochotników. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Około 62% ranolazyny wiąże się z białkami osocza i dlatego też całkowite usunięcie za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Po wprowadzeniu produktu na rynek odnotowano przypadki celowego przedawkowania samego produktu Ranexa lub łącznie z innymi produktami leczniczymi, prowadzące do zgonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki nasercowe, kod ATC: C01EB18

Mechanizm działania: Mechanizm działania ranolazyny jest w dużej mierze nieznany. Ranolazyna może wywierać pewne działanie przeciwdławicowe za pomocą hamowania późnego prądu sodowego w komórkach mięśnia sercowego. Obniża to wewnątrzkomórkową kumulację sodu i w rezultacie zmniejsza wewnątrzkomórkowe przeładowanie wapniem. Uważa się, że ranolazyna za pomocą obniżenia późnego prądu sodowego zmniejsza taki wewnątrzkomórkowy brak równowagi jonowej podczas niedokrwienia. Oczekuje się, że takie zmniejszenie komórkowego przeładowania wapniem poprawia relaksację mięśnia sercowego i tym samym zmniejsza sztywność rozkurczową lewej komory. Klinicznym potwierdzeniem hamowania przez ranolazynę późnego prądu sodowego jest znaczne skrócenie odstępu QTc i poprawienie relaksacji rozkurczowej w otwartym badaniu z udziałem 5 pacjentów z zespołem wydłużonego QT (LQT3 z mutacją genu SCN5A ΔKPQ).

Działania te są niezależne od zmian częstości skurczów serca, ciśnienia krwi lub rozszerzenia naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie hemodynamiczne: Podczas badań kontrolowanych u pacjentów leczonych ranolazyną, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi, obserwowano minimalny spadek średniej częstości skurczów serca (< 2 uderzenia/min.) i średniego ciśnienia skurczowego krwi (< 3 mm Hg).

Działanie elektrokardiograficzne: U pacjentów leczonych produktem Ranexa obserwowano zależny od dawki i stężenia leku w osoczu wydłużenie odstępu QT (około 6 ms w przypadku dawki 1000 mg dwa razy na dobę), obniżenie amplitudy załamki T, a w niektórych przypadkach zazębione załamki T. Uważa się, że wpływ ranolazyny na powierzchniowy elektrokardiogram wynika z hamowania szybkiego prostowniczego prądu potasowego, który wydłuża czas trwania potencjału komorowego i z hamowania późnego prądu sodowego, który skraca czas trwania potencjału komorowego. Analiza populacji połączonych danych dotyczących 1308 pacjentów i zdrowych ochotników wykazała średni wzrost w zakresie QTc w porównaniu do pomiaru wyjściowego 2,4 ms na 1 000 ng/ml stężenia ranolazyny w osoczu. Wartość ta jest zgodna z danymi pochodzącymi z zasadniczych badań klinicznych, podczas których średnie zmiany w porównaniu do wartości początkowej QTcF (metoda korekcji odstępu Fridericia) po podaniu dawki 500 dwa razy na dobę i 750 mg dwa razy na dobę na dobę wynosiły odpowiednio 1,9 i 4,9 ms. Nachylenie jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o znaczeniu klinicznym.

Podczas dużego badania oceniającego wpływ leku (MERLIN-TIMI 36) z udziałem 6 560 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym UA (niestabilna dławica)/NSTEMI (zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST) nie stwierdzono różnicy pomiędzy produktem Ranexa a placebo w zakresie ryzyka śmiertelności z wszystkich przyczyn (względne ryzyko ranolazyny:placebo 0,99), nagłego zgonu z powodu zawału serca (względne ryzyko ranolazyny: placebo 0,87) lub częstości objawowych udokumentowanych arytmii (3,0% w porównaniu do 3,1%).

W badaniu MERLIN-TIMI 36 z udziałem 3 162 pacjentów leczonych produktem Ranexa na podstawie 7-dniowego monitorowania metodą Holtera nie zaobserwowano żadnego działania

proarytmicznego. Obserwowano znacznie mniejszą częstość arytmii u pacjentów leczonych produktem Ranexa (80%) w porównaniu do placebo (87%), w tym częstoskurcz komorowy ≥ 8 uderzeń (5% w porównaniu do 8%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania: Badania kliniczne wykazały bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Ranexa w leczeniu pacjentów z przewlekłą dławicą, w monoterapii lub, gdy korzyść związana ze stosowaniem innych leków przeciwdławicowych była suboptymalna.

W badaniu zasadniczym CARISA produkt Ranexa dodano do leczenia atenololem 50 mg raz na dobę, amlodypiną 5 mg raz na dobę lub diltiazemem 180 mg raz na dobę. Ośmiuset dwudziestu trzech pacjentów (23% kobiet) randomizowano do grupy otrzymującej przez 12 tygodni produkt Ranexa w dawce 750 mg dwa razy na dobę, 1 000 mg dwa razy na dobę lub placebo. Produkt Ranexa stosowany jako leczenie dodatkowe przy najniższym stężeniu leku po 12 tygodniach w obu dawkach wykazał większą skuteczność niż placebo w wydłużeniu czasu do wystąpienia bólu podczas próby wysiłkowej. Jednak pomiędzy obiema dawkami nie było różnicy w czasie trwania próby wysiłkowej do wystąpienia bólu (24 sekundy w porównaniu do placebo, $p \leq 0.03$).

W porównaniu do placebo produkt Ranexa spowodował znaczące zmniejszenie liczby napadów bólu dławicowego w skali tygodniowej i potrzebę doraźnego stosowania krótko działającej nitrogliceryny. Podczas leczenia nie wystąpiła tolerancja na ranolazynę, ani po nagłym odstawieniu nie obserwowano zwiększenia liczby napadów bólu dławicowego z „odbicia”. Poprawa czasu trwania wysiłku do wystąpienia bólu u kobiet wynosiła około 33% poprawy u mężczyzn w przypadku stosowania dawki 1000 mg dwa razy na dobę. Jednak u mężczyzn i u kobiet podobne było zmniejszenie częstości napadów bólu dławicowego i potrzeby stosowania nitrogliceryny. Biorąc pod uwagę działania niepożądane wprost proporcjonalne do wielkości dawki i podobną skuteczność dawki 750 mg dwa razy na dobę i 1000 mg dwa razy na dobę zaleca się stosowanie dawki 750 mg dwa razy na dobę.

W drugim badaniu (badanie ERICA) produkt Ranexa stosowano w połączeniu z amlodypiną w dawce 10 mg raz na dobę (maksymalna deklarowana dawka). Randomizacją objęto pięćset sześćdziesięciu pięciu pacjentów, którzy przez tydzień otrzymywali początkową dawkę produktu Ranexa 500 mg dwa razy na dobę lub placebo, po którym przez 6 tygodni prowadzono leczenie produktem Ranexa w dawce 1000 mg dwa razy na dobę lub placebo w skojarzeniu z równocześnie stosowaną amlodypiną 10 mg raz na dobę. Dodatkowo 45% populacji badania otrzymywało również długo działające azotany. W porównaniu do placebo produkt Ranexa spowodował znaczące zmniejszenie liczby napadów bólu dławicowego w skali tygodniowej ($p = 0,028$) i potrzeby doraźnego stosowania krótko działającej nitrogliceryny ($p = 0,014$). Zarówno średnia liczba napadów bólu dławicowego, jak i potrzeba stosowania tabletek nitrogliceryny zmniejszyła się o około jeden w skali tygodniowej.

Podczas głównego badania MARISA mającego na celu ustalenie dawki ranolazynę stosowano w monoterapii. Stu dziewięćdziesięciu jeden pacjentów zostało randomizowanych do grup leczonych produktem Ranexa w dawce wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę, 1 000 mg dwa razy na dobę i 1 500 mg dwa razy na dobę lub odpowiadającymi im dawkami placebo. Pacjenci byli leczeni w każdej grupie przez jeden tydzień w badaniu krzyżowym (prowadzonym z zastosowaniem metody „crossover”). Produkt Ranexa znacznie przewyższał placebo w wydłużeniu czasu próby wysiłkowej do wystąpienia bólu, czasu do wystąpienia bólów dławicowych i czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm we wszystkich badanych dawkach z obserwowaną proporcją odpowiedzi do dawki. Poprawa czasu trwania wysiłku do wystąpienia bólu była statystycznie znamienne w porównaniu do placebo w przypadku wszystkich trzech dawek ranolazyny od 24 sekund w przypadku dawki 500 mg dwa razy na dobę do 46 sekund w przypadku dawki 1500 mg dwa razy na dobę wykazując działanie wprost proporcjonalne do dawki. W tym badaniu czas trwania próby wysiłkowej do wystąpienia bólu był najdłuższy w grupie otrzymującej 1500 mg, jednak występował nieproporcjonalny wzrost działań niepożądanych i nie kontynuowano dalszych badań dawki 1500 mg.

W dużym badaniu oceny działania (MERLIN-TIMI 36) z udziałem 6 560 pacjentów z UA/NSTEMI ostrym zespołem wieńcowym nie wystąpiły różnice w zakresie śmiertelności z wszystkich przyczyn (względne ryzyko ranolazyna: placebo 0,99), nagłego zgonu z powodu zawału serca (względne ryzyko ranolazyna: placebo 0,87) lub częstości występowania udokumentowanych arytmii (3,0% w

porównaniu do 3,1%) pomiędzy grupą otrzymującą produkt Ranexa, a grupą otrzymującą placebo, gdy lek dodano do standardowego leczenia (obejmującego leki beta-adrenolityczne, antagonistów kanałów wapniowych, azotany, leki przeciwplatekcyjne, leki obniżające stężenie lipidów i inhibitory ACE). U około połowy pacjentów uczestniczących w badaniu MERLIN-TIMI 36 dławica występowała w wywiadzie. Wyniki wykazały czas trwania wysiłku o 31 sekund dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących ranolazynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p = 0,002$). Kwestionariusz Dławicy Piersiowej z Seattle wykazał znamienne działanie w kilku zakresach, w tym częstość występowania dławicy ($p < 0,001$), w porównaniu do pacjentów leczonych placebo.

Do kontrolowanych badań klinicznych włączono niewielką liczbę pacjentów nie należących do rasy białej, w związku z tym nie można wyciągnąć żadnych wniosków w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów innych ras.

W badaniu trzeciej fazy, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, sterowanym zdarzeniami (RIVER-PCI), z udziałem 2604 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą dławicą piersiową w wywiadzie i z niepełną rewaskularyzacją po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), pacjentom zwiększono dawkę do 1000 mg dwa razy na dobę (dawkowanie niezatwierdzone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (czasu do pierwszego wystąpienia rewaskularyzacji spowodowanej niedokrwieniem lub hospitalizacji spowodowanej niedokrwieniem bez rewaskularyzacji) u pacjentów otrzymujących ranolazynę (26,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (28,3%), współczynnik ryzyka 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. W całej populacji ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca było podobne we wszystkich leczonych grupach. Jednak u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 75 lat) odnotowano zwiększoną częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów otrzymujących ranolazynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 17,0% vs 11,3%). Dodatkowo u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 75 lat) odnotowano zwiększenie śmiertelności z wszystkich przyczyn (9,2% vs 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie produktu Ranexa w osoczu (C_{max}) zwykle obserwuje się po 2–6 godzinach. W przypadku dawki podawanej dwa razy na dobę stan stacjonarny jest zwykle osiągnięty w ciągu 3 dni.

Wchłanianie: Średnia bezwzględna biodostępność ranolazyny po podaniu doustnym tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wynosiła od 35% do 50 % przy dużym zróżnicowaniu międzyosobniczym. Ekspozycja na produkt Ranexa jest większa niż proporcjonalnie do dawki. W stanie stacjonarnym występował 2,5–3-krotne zwiększenie AUC w miarę zwiększania dawki od 500 mg do 1 000 mg dwa razy na dobę. W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników, wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła około 1770 (standardowe odchylenie (SD 1040) ng/ml, a wartość AUC_{0-12} w stanie stacjonarnym wynosiła średnio 13 700 (SD 8290) ng x godz./ml po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę. Pokarm nie ma wpływu na szybkość i stopień wchłaniania ranolazyny.

Dystrybucja: Około 62% ranolazyny wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną alfa-1 glikoproteiną i słabo z albuminami. Średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) w stanie stacjonarnym wynosi 180 l.

Eliminacja: Ranolazyna jest eliminowana głównie w wyniku metabolizmu. Mniej niż 5% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem i kałem. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 500 mg ranolazyny [^{14}C] 73% radioaktywności odzyskano w moczu, a 25% w kale.

Klirens ranolazyny zależy od dawki i maleje wraz ze zwiększeniem dawki. Okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi 2–3 godziny. Końcowy okres półtrwania w stanie stacjonarnym po podaniu

doustnym ranolazyny wynosi około 7 godzin w związku z eliminacją ograniczoną szybkością wchłaniania.

Metabolizm: Ranolazyna ulega szybkiemu i znacznemu metabolizmowi. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg ranolazyny [^{14}C] u zdrowych młodych ochotników ranolazyna stanowiła około 13% radioaktywności w osoczu. Zidentyfikowano dużą liczbę metabolitów w ludzkim osoczu (47 metabolitów), moczu (>100 metabolitów) i kale (25 metabolitów). Zidentyfikowano czternaście szlaków metabolicznych, z których najważniejsze to O-demetylacja i N-dealkilacja. Badania *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że ranolazyna jest głównie metabolizowana z udziałem CYP3A4, lecz również CYP2D6. Po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę u pacjentów bez aktywności CYP2D6 (pacjenci z wolnym metabolizmem) wartość AUC była o 62% wyższa niż u pacjentów z możliwością metabolizmu z udziałem CYP2D6 (pacjenci z szybkim metabolizmem). Odpowiednia różnica w przypadku dawki 1000 mg dwa razy na dobę wynosiła 25%.

Specjalne populacje pacjentów

Wpływ różnych czynników na farmakokinetykę ranolazyny oceniono podczas badania oceniającego farmakokinetykę w populacji u 928 pacjentów z dławicą i zdrowych ochotników.

Wpływ płci: Płeć nie miała klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne.

Pacjenci w podeszłym wieku: Sam wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne. U pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona ekspozycja na ranolazynę w związku ze zmniejszeniem czynności nerek związanym z wiekiem.

Masa ciała: W porównaniu do pacjentów o masie ciała 70 kg oceniano, że ekspozycja jest około 1,4-krotnie większa u pacjentów o masie ciała 40 kg.

Zastoinowa niewydolność krążenia: U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia klasy III i IV w klasyfikacji NYHA oceniano, że stężenie w osoczu jest około 1,3-krotnie większe.

Zaburzeniem czynności nerek: W badaniu oceniającym wpływ czynności nerek na farmakokinetykę ranolazyny, wartość AUC ranolazyny była średnio 1,7 do 2-krotnie większa u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występowało duże zróżnicowanie międzyosobnicze w zakresie wartości AUC. Wraz ze zmniejszeniem czynności nerek wzrastała wartość AUC metabolitów. Wartość AUC jednego farmakologicznie aktywnego metabolitu ranolazyny była 5-krotnie większa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

W analizie farmakokinetyki w populacji u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem (klirens kreatyniny 40 ml/min) oceniono 1,2-krotne zwiększenie ekspozycji na ranolazynę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 10–30 ml/min) oceniano od 1,3 do 1,8-krotne zwiększenie ekspozycji na ranolazynę.

Nie oceniano wpływu dializy na farmakokinetykę ranolazyny.

Zaburzenie czynności wątroby: Farmakokinetykę ranolazyny oceniano u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynnością wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wartość AUC ranolazyny pozostała niezmienną u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby, lecz zwiększała się 1,8-krotnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Wydłużenie odstępu QT było bardziej wyraźne u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież: Nie badano parametrów farmakokinetycznych ranolazyny w populacji dzieci (< 18 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych, były następujące: Ranolazyna powodowała drgawki i wzrost śmiertelności u szczurów i psów w stężeniu w osoczu około 3-krotnie większym niż stężenie występujące po proponowanej maksymalnej dawce klinicznej.

Badania toksyczności przewlekłej u szczurów wskazują, że podawaniu leku w dawce nieznacznie większej niż dawki obserwowane u pacjentów towarzyszyły zmiany w nadnerczach. Wiąże się to ze zwiększeniem stężenia cholesterolu w osoczu. Podobnych zmian nie stwierdzono u ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na oś korowo-nadnerczową u ludzi.

W długotrwałym badaniu działania rakotwórczego obejmującym dawki ranolazyny maksymalnie do 50 mg/kg/dobę (150 mg/m²/dobę) u myszy i 150 mg/kg/dobę (900 mg/m²/dobę) u szczurów nie obserwowano istotnego zwiększenia w zakresie częstości występowania jakichkolwiek rodzajów guzów. Takie dawki odpowiadają odpowiednio wielokrotności 0,1 i 0,8 maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 2 gramy w oparciu o mg/m² i stanowią maksymalne tolerowane dawki u tych gatunków zwierząt.

U samców i samic szczurów doustne podanie ranolazyny, które skutkowało ekspozycją (AUC) odpowiednio 3,6-krotnie lub 6,6-krotnie większą niż spodziewana u ludzi, nie miało wpływu na płodność.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na płód zostały przeprowadzone na szczurach i królikach: u królików nie zaobserwowano wpływu na płody w przypadku ekspozycji (AUC) na ranolazynę w osoczu matek w stężeniach podobnych do spodziewanych u ludzi.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płody w przypadku ekspozycji matek (AUC) na ranolazynę w stężeniach dwukrotnie większych niż spodziewane u ludzi, natomiast obserwowano zmniejszenie masy ciała i opóźnienie kostnienia u płodów w przypadku ekspozycji 7,5-krotnie większej niż uzyskiwana u ludzi. Nie odnotowano pourodzeniowej śmiertelności potomstwa po ekspozycji 1,3-krotnie większej u karmiących matek niż spodziewana u ludzi natomiast po ekspozycji 3-krotnie większej odnotowano śmiertelność pourodzeniową, z równocześnie potwierdzonym przenikaniem ranolazyny do mleka u szczurów. Nie zaobserwowano działań niepożądanych u noworodków szczurów po ekspozycji w stężeniach podobnych do obserwowanych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze występujące we wszystkich tabletkach ranolazyny o przedłużonym uwalnianiu:

Wosk Carnauba
Hypromeloz
Magnezu stearynian
Kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1)
Celuloza mikrokrystaliczna
Wodorotlenek sodu
Tytanu dwutlenek

Dodatkowe substancje pomocnicze w tabletkach 375 mg:

Makrogol Polisorbat 80
Błękit nr 2/Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blister: 5 lat

Butelka: 4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 10 tabletek. Jedno pudełko tekturowe zawiera 2, 3, lub 5 blisterów (30, 60 lub 100 tabletek) lub jedna butelka HDPE zawiera 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburg

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/462/001 60 tabletek w blistrze

EU/1/08/462/002 60 tabletek w butelce

EU/1/08/462/007 30 tabletek w blistrze

EU/1/08/462/008 100 tabletek w blistrze

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lipca 2008 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 6 marca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych: <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 500 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 500 mg ranolazyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Jasnopomarańczowa, owalna tabletka z wytłoczonym po jednej stronie napisem 500.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ranexa jest wskazany u osób dorosłych jako lek dodatkowy w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu (takich jak leki beta-adrenolityczne lub antagoniści kanałów wapniowych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Ranexa jest dostępny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 375 mg, 500 mg i 750 mg.

Dorośli: Zalecana dawka początkowa produktu Ranexa wynosi 375 mg dwa razy na dobę. Po 2–4 tygodniach leczenia dawkę należy indywidualnie dobierać do dawki 500 mg dwa razy na dobę i, zależnie od odpowiedzi pacjenta, ponownie aż do zalecanej maksymalnej dawki 750 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Jeśli u pacjenta występują działania niepożądane związane z leczeniem (np. zawroty głowy, nudności lub wymioty), może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa do 500 mg lub 375 mg dwa razy na dobę. Jeśli po zmniejszeniu dawki objawy nie ustępują, lek należy odstawić.

Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A4 i inhibitorami glikoproteiny P (P-gp): Ostrożne dobieranie dawki jest zalecane u pacjentów leczonych umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. diltiazem, flukonazol, erytromycyna) lub inhibitorami P-gp (np. werapamil, cyklosporyna) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek: Zaleca się ostrożne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2). Produkt Ranexa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby: Zaleca się ostrożne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt Ranexa jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki (patrz punkt 4.4). U pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona ekspozycja na ranolazynę w związku ze zmniejszeniem czynności nerek związanym z wiekiem (patrz punkt 5.2). Częstość występowania działań niepożądanych była większa u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Mała masa ciała: Częstość występowania działań niepożądanych była większa u pacjentów z małą masą ciała (≤ 60 kg). U pacjentów z małą masą ciała należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Zastoinowa niewydolność krążenia: U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III–IV w klasyfikacji NYHA) należy zachować ostrożność podczas zwiększania dobieranej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ranexa u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki Ranexa należy połykać w całości. Nie wolno ich kruszyć, dzielić ani żuć. Tabletki można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Jednoczesne podawanie leków przeciwartmicyjnych klasy Ia (np. chinidyna) lub klasy III (np. dofetylid, sotalol) innych niż amiodaron.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania lub zwiększania dawki ranolazyny u pacjentów, u których spodziewane jest zwiększenie ekspozycji na produkt:

- Jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- Łagodne zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- Łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci z małą masą ciała (≤ 60 kg) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III–IV w klasyfikacji NYHA) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów, u których występuje kilka z tych czynników, spodziewane jest dodatkowe zwiększenie ekspozycji na lek. Prawdopodobne jest wystąpienie działań niepożądanych zależnych od dawki. Jeśli produkt Ranexa jest stosowany u pacjentów z kilkoma z tych czynników, należy prowadzić częstą obserwację działań niepożądanych, zmniejszyć dawkę, a w razie konieczności odstawić lek.

Ryzyko zwiększenia ekspozycji prowadzące do wystąpienia działań niepożądanych u takich podgrup pacjentów jest większe u pacjentów bez aktywności CYP2D6 (pacjenci z wolnym metabolizmem) niż u pacjentów z możliwością metabolizowania CYP2D6 (pacjenci z szybkim metabolizmem) (patrz punkt 5.2). Powyższe środki ostrożności spowodowane są ryzykiem u pacjentów z wolnym

metabolizmem CYP2D6 i są wymagane, gdy stan metabolizmu CYP2D6 nie jest znany. U pacjentów z szybkim metabolizmem (wysoka aktywność CYP2D6) potrzeba stosowania środków ostrożności jest mniejsza. Jeśli określono status CYP2D6 pacjenta (np. za pomocą genotypowania) lub był on wcześniej znany jako znaczny metabolizm, u takich pacjentów z kilkoma z powyższych czynników ryzyka można stosować produkt Ranexa przy zachowaniu ostrożności.

Wydłużenie odstępu QT: ranolazyna blokuje wewnętrzny korygujący prąd potasowy (ang. I_{Kr}) i wydłuża odstęp QTc w sposób zależny od dawki. Analiza połączonych danych populacji pochodzących od pacjentów i zdrowych ochotników wykazała, że nachylenie wykresu zależności stężenie w osoczu - QTc oszacowano na 2,4 ms na 1000 ng/ml, co odpowiada w przybliżeniu wzrostowi od 2 do 7 ms w zakresie stężenia w osoczu dla ranolazyny podawanej w dawce 500 lub 1000 mg dwa razy na dobę. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT w wywiadzie lub przypadkami zespołu wydłużonego QT w rodzinie, u pacjentów ze znanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i u pacjentów leczonych produktami wpływającymi na odstęp QTc (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami: Oczekuje się, że jednoczesne podawanie z induktorami CYP3A4 prowadzi do braku skuteczności. Produktu Ranexa nie należy stosować u pacjentów leczonych induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.5).

Zaburzona czynność nerek: Czynność nerek ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem i w związku z tym podczas leczenia ranolazyną ważne jest kontrolowanie czynności nerek w regularnych odstępach czasu (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.8 i 5.2).

Sód: ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, tj. zasadniczo jest „pozbawiony sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami i inne rodzaje interakcji

Działanie innych leków na ranolazynę

Inhibitory CYP3A4 lub P-gp: Ranolazyna jest substratem cytochromu CYP3A4. Inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenie ranolazyny w osoczu. Możliwość wystąpienia zależnych od dawki działań niepożądanych (np. nudności, zawrotów głowy) może się również zwiększyć wraz ze zwiększeniem stężenia w osoczu. Jednoczesne leczenie ketokonazolem w dawce 200 mg dwa razy na dobę podczas leczenia ranolazyną zwiększało 3,0–3,9-krotnie wartość AUC ranolazyny. Jednoczesne podawanie ranolazyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itraconazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Sok grejpfrutowy jest również silnym inhibitorem CYP3A4.

Diltiazem (w dawce od 180 do 360 mg raz na dobę), umiarkowanie silny inhibitor CYP3A4, powoduje zależne od dawki 1,5–2,4-krotne zwiększenie średniego stężenia ranolazyny w stanie stacjonarnym. Zaleca się ostrożne dobieranie dawki produktu Ranexa u pacjentów leczonych diltiazemem i innymi umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną, flukonazolem). Może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ranolazyna jest substratem glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna, werapamil) zwiększają stężenie ranolazyny w osoczu. Werapamil (w dawce 120 mg trzy razy na dobę) zwiększa 2,2-krotnie stężenie ranolazyny w stanie stacjonarnym. Zaleca się ostrożne dobieranie dawki produktu Ranexa u pacjentów leczonych inhibitorami glikoproteiny P. Może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Induktory CYP3A4: Ryfampicyna (w dawce 600 mg raz na dobę) zmniejsza stężenie ranolazyny w stanie stacjonarnym o około 95%. Należy unikać rozpoczynania leczenia produktem Ranexa podczas podawania induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2D6: Ranolazyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2D6, a zatem inhibitory tego enzymu mogą zwiększyć stężenie ranolazyny w osoczu. Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, podawana w dawce 20 mg raz na dobę zwiększała średnio 1,2-krotnie stężenie ranolazyny w osoczu w stanie stacjonarnym podawanej w dawce 1000 mg dwa razy na dobę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki. W przypadku podawania dawki ranolazyny wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP2D6 może powodować zwiększenie wartości AUC ranolazyny o około 62%.

Działanie ranolazyny na inne leki

Ranolazyna jest umiarkowanym lub silnym inhibitorem glikoproteiny P i słabym inhibitorem CYP3A4 i może zwiększać stężenie w osoczu substratów glikoproteiny P lub CYP3A4. Może ulec zwiększeniu dystrybucja tkankowa leków transportowanych przez glikoproteinę P.

Może być wymagane dostosowanie dawki wrażliwych substratów CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna) i substratów CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyna, takrolimus, sirolimus, ewerolimus), gdyż produkt Ranexa może zwiększać stężenie tych leków w osoczu.

Dostępne dane sugerują, że ranolazyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Produkt Ranexa, stosowany w dawce 750 mg dwa razy na dobę powodował 1,8-krotne zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu. Z tego względu ekspozycja na metoprolol lub inne substraty CYP2D6 (np. propafenon i flekanid lub, w mniejszym stopniu trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne) może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania produktu Ranexa i mogą być wymagane mniejsze dawki tych produktów.

Nie oceniano możliwości hamowania CYP2B6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z substratami CYP2B6 (np. bupropion, efawirenz, cyklofosfamid).

Digoksyna: Podczas równoczesnego podawania produktu Ranexa i digoksyny zgłaszano 1,5-krotne zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu. Dlatego też należy kontrolować stężenie digoksyny po rozpoczęciu i zakończeniu leczenia produktem Ranexa.

Symwastatyna: Metabolizm i klirens symwastatyny są wysoce zależne od CYP3A4. Produkt Ranexa podawany w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zwiększał stężenie laktonu symwastatyny, kwasu symwastatyny około 2-krotnie. Rabdomioliza jest związana ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny, a w okresie po wprowadzeniu produktu na rynek stwierdzono przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących produkt Ranexa i symwastatynę. Należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jakąkolwiek dawkę produktu Ranexa.

Atorwastatyna: produkt Ranexa podawany w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zwiększał C_{max} i AUC atorwastatyny stosowanej w dawce 80 mg, odpowiednio, 1,4–1,3-krotnie i zmieniał C_{max} i AUC metabolitów atorwastatyny o mniej niż 35%. U pacjentów przyjmujących produkt Ranexa należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny i odpowiedni nadzór kliniczny.

U pacjentów przyjmujących produkt Ranexa należy rozważyć zmniejszenie dawki innych statyn, metabolizowanych przez CYP3A4 (np. lowastatyny).

Takrolimus, cyklosporyna, sirolimus, ewerolimus: Po podaniu ranolazyny w osoczu pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu, substratu CYP3A4. Podczas jednoczesnego stosowania produktu Ranexa i takrolimusu zaleca się monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi oraz odpowiednie dostosowanie jego dawki. Zalecenie to dotyczy również innych substratów CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyna, sirolimus, ewerolimus).

Leki transportowane przez przenośnik kationów organicznych-2 (OCT2): ekspozycja na metforminę (1000 mg dwa razy na dobę) w osoczu wzrosła 1,4 i 1,8 krotnie u pacjentów z cukrzycą typu II, którym podawano jednocześnie produkt Ranexa w dawce odpowiednio 500 mg i 1000 mg dwa razy na

dobę. Ekspozycja na inne substraty OCT2, w tym, ale nie tylko, pindolol i wardeniklinę, może podlegać zmianom w podobnym stopniu.

Istnieje teoretyczne ryzyko, że leczenie ranolazyną w skojarzeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QTc, może powodować interakcje farmakodynamiczne i zwiększać ewentualne ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Przykłady takich leków to: określone leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), określone leki przeciwaritmiczne (np. chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), erytromycyna i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, doksepina, amitryptylina).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania ranolazyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na zarodek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Ranexa nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy ranolazyna przenika do mleka kobiet. Dostępne dane farmakodynamiczne /toksykologiczne wykazały, że ranolazyna przenika do mleka u szczurów (dalsze informacje patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Produktu Ranexa nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność: Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały negatywnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie jest znany wpływ ranolazyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Ranexa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Produkt Ranexa może powodować zawroty głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, stan splątania, nieprawidłową koordynację ruchową i halucynacje (patrz punkt 4.8), co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u pacjentów przyjmujących produkt Ranexa mają najczęściej nasilenie łagodne lub umiarkowane i często występują w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Takie działania zgłaszano podczas programu badania klinicznego III fazy, do którego włączono łącznie 1030 pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową, leczonych produktem Ranexa.

Poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych według klasyfikacji układów narządowych i bezwzględnej częstości, których prawdopodobieństwo wystąpienia w związku z lekiem uważa się przynajmniej za możliwe. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, odwodnienie.

Rzadko: hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: lęk, bezsenność, stan splątania, omamy.

Rzadko: dezorientacja.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy.

Niezbyt często: letarg, omdlenia, niedoczulica, senność, drżenie, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje.

Rzadko: amnezja, obniżony poziom świadomości, utrata świadomości, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia chodu, omamy węchowe.

Częstość nieznana: drgawki kloniczne mięśni

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szumy uszne.

Rzadko: upośledzenie słuchu.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze.

Rzadko: obwodowe uczucie zimna, niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, kaszel, krwawienie z nosa.

Rzadko: uczucie ucisku w gardle.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie, wymioty, nudności.

Niezbyt często: ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia, dyskomfort żołądka.

Rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie dwunastnicy z nadżerkami, niedoczulica jamy ustnej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, nadmierne pocenie się.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zimne poty, wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból w kończynach, skurcz mięśni, obrzęk stawów, osłabienie siły mięśniowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwiomocz, nieprawidłowa barwa moczu.

Rzadko: ostra niewydolność nerek, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia.

Niezbyt często: zmęczenie, obrzęk obwodowy.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony skorygowany odstęp QT, zwiększenie liczby płytek krwi lub leukocytów, zmniejszenie masy ciała.

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Profil działań niepożądanych był generalnie podobny w badaniu MERLIN-TIMI 36. W tym długoterminowym badaniu zgłaszano również ostrą niewydolność nerek, która występowała z częstością mniejszą niż 1% zarówno u pacjentów, u których stosowano placebo jak i ranolazynę. Oceny przeprowadzone u pacjentów, którym może zagrażać większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia innymi lekami przeciwdławicowymi np. pacjenci z cukrzycą, pacjenci z niewydolnością krążenia klasy I lub II lub pacjenci z obturacyjną chorobą płuc,

potwierdziły, że te choroby nie wiązały się ze zwiększeniem częstości działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów leczonych ranolazyną w badaniu RIVER-PCI (patrz punkt 5.1), w którym pacjenci z niepełną rewaskularyzacją po przezskórnej interwencji wieńcowej (post-PCI), otrzymywali do 1000 mg ranolazyny dwa razy na dobę lub placebo przez około 70 tygodni, obserwowano zwiększenie częstości działań niepożądanych. W badaniu tym odnotowano zwiększoną częstość występowania zastoinowej niewydolności serca w grupie pacjentów otrzymujących ranolazynę (2,2% vs 1,0% w grupie placebo). U pacjentów otrzymujących 1000 mg ranolazyny dwa razy na dobę częściej występował również przemijający atak niedokrwienny niż u pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 1,0% vs 0,2%); jednak częstość występowania udaru była podobna w obu grupach (1,7% u pacjentów otrzymujących ranolazynę vs 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo).

Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek i z małą masą ciała: Zwykle działania niepożądane występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak typy zdarzeń w tych podgrupach były podobne do zdarzeń obserwowanych w całej populacji. Spośród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych następujące działania występowały częściej u pacjentów stosujących produkt Ranexa (częstości po odjęciu częstości w grupie placebo) u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) niż u młodszych pacjentów (< 75 lat): zaparcie (8% w porównaniu do 5%), nudności (6% w porównaniu do 3%), niedociśnienie tętnicze (5% w porównaniu do 1%) i wymioty (4% w porównaniu do 1%).

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 –80 ml/min) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml/min), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych i częstości po odjęciu placebo należały: zaparcie (8% w porównaniu do 4%), zawroty głowy (7% w porównaniu do 5%) i nudności (4% w porównaniu do 2%).

Zwykle typ i częstość działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z małą masą ciała (≤ 60 kg) były podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z większą masą ciała (> 60 kg); jednak częstości po odjęciu placebo następujących wspólnych działań niepożądanych były wyższe u pacjentów z mniejszą masą ciała niż u pacjentów z większą masą ciała: nudności (14% w porównaniu do 2%), wymioty (6% w porównaniu do 1%) i niedociśnienie (4% w porównaniu do 2%).

Wyniki laboratoryjne: U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych produktem Ranexa obserwowano niewielkie, nie mające znaczenia klinicznego, odwracalne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Wyniki te nie wiązały się z toksycznością dla nerek. Badanie czynności nerek u zdrowych ochotników wykazało zmniejszenie klirensu kreatyniny bez zmiany szybkości filtracji kłębuszkowej zgodnej z zahamowaniem wydzielania kreatyniny przez kanaliki nerkowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu tolerancji po podaniu doustnym dużej dawki u pacjentów z dławicą piersiową częstość występowania zawrotów głowy, nudności i wymiotów zwiększyła się w sposób proporcjonalny do dawki. Oprócz tych objawów niepożądanych obserwowano również podwójne widzenie, letarg i omdlenia w badaniu przedawkowania po podaniu dożylnym u zdrowych ochotników. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Około 62% ranolazyny wiąże się z białkami osocza i dlatego też całkowite usunięcie za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Po wprowadzeniu produktu na rynek odnotowano przypadki celowego przedawkowania samego produktu Ranexa lub łącznie z innymi produktami leczniczymi, prowadzące do zgonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki nasercowe, kod ATC: C01EB18

Mechanizm działania: Mechanizm działania ranolazyny jest w dużej mierze nieznany. Ranolazyna może wywierać pewne działanie przeciwdławicowe za pomocą hamowania późnego prądu sodowego w komórkach mięśnia sercowego. Obniża to wewnątrzkomórkową kumulację sodu i w rezultacie zmniejsza wewnątrzkomórkowe przeładowanie wapniem. Uważa się, że ranolazyna za pomocą obniżenia późnego prądu sodowego zmniejsza taki wewnątrzkomórkowy brak równowagi jonowej podczas niedokrwienia. Oczekuje się, że takie zmniejszenie komórkowego przeładowania wapniem poprawia relaksację mięśnia sercowego i tym samym zmniejsza sztywność rozkurczową lewej komory. Klinicznym potwierdzeniem hamowania przez ranolazynę późnego prądu sodowego jest znaczne skrócenie odstępu QTc i poprawienie relaksacji rozkurczowej w otwartym badaniu z udziałem 5 pacjentów z zespołem wydłużonego QT (LQT3 z mutacją genu SCN5A ΔKPQ).

Działania te są niezależne od zmian częstości skurczów serca, ciśnienia krwi lub rozszerzenia naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie hemodynamiczne: Podczas badań kontrolowanych u pacjentów leczonych ranolazyną, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi, obserwowano minimalny spadek średniej częstości skurczów serca (< 2 uderzenia/min.) i średniego ciśnienia skurczowego krwi (< 3 mm Hg).

Działanie elektrokardiograficzne: U pacjentów leczonych produktem Ranexa obserwowano zależny od dawki i stężenia leku w osoczu wydłużenie odstępu QT (około 6 ms w przypadku dawki 1000 mg dwa razy na dobę), obniżenie amplitudy załamki T, a w niektórych przypadkach zazębione załamki T. Uważa się, że wpływ ranolazyny na powierzchniowy elektrokardiogram wynika z hamowania szybkiego prostowniczego prądu potasowego, który wydłuża czas trwania potencjału komorowego i z hamowania późnego prądu sodowego, który skraca czas trwania potencjału komorowego. Analiza populacji połączonych danych dotyczących 1308 pacjentów i zdrowych ochotników wykazała średni wzrost w zakresie QTc w porównaniu do pomiaru wyjściowego 2,4 ms na 1 000 ng/ml stężenia ranolazyny w osoczu. Wartość ta jest zgodna z danymi pochodzącymi z zasadniczych badań klinicznych, podczas których średnie zmiany w porównaniu do wartości początkowej QTcF (metoda korekcji odstępu Fridericia) po podaniu dawki 500 dwa razy na dobę i 750 mg dwa razy na dobę na dobę wynosiły odpowiednio 1,9 i 4,9 ms. Naczylenie jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o znaczeniu klinicznym.

Podczas dużego badania oceniającego wpływ leku (MERLIN-TIMI 36) z udziałem 6 560 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym UA (niestabilna dławica)/NSTEMI (zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST) nie stwierdzono różnicy pomiędzy produktem Ranexa a placebo w zakresie ryzyka śmiertelności z wszystkich przyczyn (względne ryzyko ranolazyny: placebo 0,99), nagłego zgonu z powodu zawału serca (względne ryzyko ranolazyny: placebo 0,87) lub częstości objawowych udokumentowanych arytmii (3,0% w porównaniu do 3,1%).

W badaniu MERLIN-TIMI 36 z udziałem 3 162 pacjentów leczonych produktem Ranexa na podstawie 7-dniowego monitorowania metodą Holtera nie zaobserwowano żadnego działania

proarytmicznego. Obserwowano znacznie mniejszą częstość arytmii u pacjentów leczonych produktem Ranexa (80%) w porównaniu do placebo (87%), w tym częstoskurcz komorowy ≥ 8 uderzeń (5% w porównaniu do 8%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania: Badania kliniczne wykazały bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Ranexa w leczeniu pacjentów z przewlekłą dławicą, w monoterapii lub, gdy korzyść związana ze stosowaniem innych leków przeciwdławicowych była suboptymalna.

W badaniu zasadniczym CARISA produkt Ranexa dodano do leczenia atenololem 50 mg raz na dobę, amlodypiną 5 mg raz na dobę lub diltiazemem 180 mg raz na dobę. Ośmiuset dwudziestu trzech pacjentów (23% kobiet) randomizowano do grupy otrzymującej przez 12 tygodni produkt Ranexa w dawce 750 mg dwa razy na dobę, 1 000 mg dwa razy na dobę lub placebo. Produkt Ranexa stosowany jako leczenie dodatkowe przy najniższym stężeniu leku po 12 tygodniach w obu dawkach wykazał większą skuteczność niż placebo w wydłużeniu czasu do wystąpienia bólu podczas próby wysiłkowej. Jednak pomiędzy obiema dawkami nie było różnicy w czasie trwania próby wysiłkowej do wystąpienia bólu (24 sekundy w porównaniu do placebo, $p \leq 0.03$).

W porównaniu do placebo produkt Ranexa spowodował znaczące zmniejszenie liczby napadów bólu dławicowego w skali tygodniowej i potrzebę doraźnego stosowania krótko działającej nitrogliceryny. Podczas leczenia nie wystąpiła tolerancja na ranolazynę, ani po nagłym odstawieniu nie obserwowano zwiększenia liczby napadów bólu dławicowego z „odbicia”. Poprawa czasu trwania wysiłku do wystąpienia bólu u kobiet wynosiła około 33% poprawy u mężczyzn w przypadku stosowania dawki 1000 mg dwa razy na dobę. Jednak u mężczyzn i u kobiet podobne było zmniejszenie częstości napadów bólu dławicowego i potrzeby stosowania nitrogliceryny. Biorąc pod uwagę działania niepożądane wprost proporcjonalne do wielkości dawki i podobną skuteczność dawki 750 mg dwa razy na dobę i 1000 mg dwa razy na dobę zaleca się stosowanie dawki 750 mg dwa razy na dobę.

W drugim badaniu (badanie ERICA) produkt Ranexa stosowano w połączeniu z amlodypiną w dawce 10 mg raz na dobę (maksymalna deklarowana dawka). Randomizacją objęto pięćset sześćdziesięciu pięciu pacjentów, którzy przez tydzień otrzymywali początkową dawkę produktu Ranexa 500 mg dwa razy na dobę lub placebo, po którym przez 6 tygodni prowadzono leczenie produktem Ranexa w dawce 1000 mg dwa razy na dobę lub placebo w skojarzeniu z równocześnie stosowaną amlodypiną 10 mg raz na dobę. Dodatkowo 45% populacji badania otrzymywało również długo działające azotany. W porównaniu do placebo produkt Ranexa spowodował znaczące zmniejszenie liczby napadów bólu dławicowego w skali tygodniowej ($p = 0,028$) i potrzeby doraźnego stosowania krótko działającej nitrogliceryny ($p = 0,014$). Zarówno średnia liczba napadów bólu dławicowego, jak i potrzeba stosowania tabletek nitrogliceryny zmniejszyła się o około jeden w skali tygodniowej.

Podczas głównego badania MARISA mającego na celu ustalenie dawki ranolazynę stosowano w monoterapii. Stu dziewięćdziesięciu jeden pacjentów zostało randomizowanych do grup leczonych produktem Ranexa w dawce wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę, 1 000 mg dwa razy na dobę i 1 500 mg dwa razy na dobę lub odpowiadającymi im dawkami placebo. Pacjenci byli leczeni w każdej grupie przez jeden tydzień w badaniu krzyżowym (prowadzonym z zastosowaniem metody „crossover”). Produkt Ranexa znacznie przewyższał placebo w wydłużeniu czasu próby wysiłkowej do wystąpienia bólu, czasu do wystąpienia bólów dławicowych i czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm we wszystkich badanych dawkach z obserwowaną proporcją odpowiedzi do dawki. Poprawa czasu trwania wysiłku do wystąpienia bólu była statystycznie znamienna w porównaniu do placebo w przypadku wszystkich trzech dawek ranolazyny od 24 sekund w przypadku dawki 500 mg dwa razy na dobę do 46 sekund w przypadku dawki 1500 mg dwa razy na dobę wykazując działanie wprost proporcjonalne do dawki. W tym badaniu czas trwania próby wysiłkowej do wystąpienia bólu był najdłuższy w grupie otrzymującej 1500 mg, jednak występował nieproporcjonalny wzrost działań niepożądanych i nie kontynuowano dalszych badań dawki 1500 mg.

W dużym badaniu oceny działania (MERLIN-TIMI 36) z udziałem 6 560 pacjentów z UA/NSTEMI ostrym zespołem wieńcowym nie wystąpiły różnice w zakresie śmiertelności z wszystkich przyczyn (względne ryzyko ranolazyna: placebo 0,99), nagłego zgonu z powodu zawału serca (względne ryzyko ranolazyna: placebo 0,87) lub częstości występowania udokumentowanych arytmii (3,0% w

porównaniu do 3,1%) pomiędzy grupą otrzymującą produkt Ranexa, a grupą otrzymującą placebo, gdy lek dodano do standardowego leczenia (obejmującego leki beta-adrenolityczne, antagonistów kanałów wapniowych, azotany, leki przeciwplatekcyjne, leki obniżające stężenie lipidów i inhibitory ACE). U około połowy pacjentów uczestniczących w badaniu MERLIN-TIMI 36 dławica występowała w wywiadzie. Wyniki wykazały czas trwania wysiłku o 31 sekund dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących ranolazynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p = 0,002$). Kwestionariusz Dławicy Piersiowej z Seattle wykazał istotne działanie w kilku zakresach, w tym częstość występowania dławicy ($p < 0,001$), w porównaniu do pacjentów leczonych placebo.

Do kontrolowanych badań klinicznych włączono niewielką liczbę pacjentów nie należących do rasy białej, w związku z tym nie można wyciągnąć żadnych wniosków w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów innych ras.

W badaniu trzeciej fazy, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, sterowanym zdarzeniami (RIVER-PCI), z udziałem 2604 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą dławicą piersiową w wywiadzie i z niepełną rewaskularyzacją po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), pacjentom zwiększono dawkę do 1000 mg dwa razy na dobę (dawkowanie niezatwierdzone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego (czasu do pierwszego wystąpienia rewaskularyzacji spowodowanej niedokrwieniem lub hospitalizacji spowodowanej niedokrwieniem bez rewaskularyzacji) u pacjentów otrzymujących ranolazynę (26,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (28,3%), współczynnik ryzyka 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. W całej populacji ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca było podobne we wszystkich leczonych grupach. Jednak u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 75 lat) odnotowano zwiększoną częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów otrzymujących ranolazynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 17,0% vs 11,3%). Dodatkowo u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 75 lat) odnotowano zwiększenie śmiertelności z wszystkich przyczyn (9,2% vs 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie produktu Ranexa w osoczu (C_{max}) zwykle obserwuje się po 2–6 godzinach. W przypadku dawki podawanej dwa razy na dobę stan stacjonarny jest zwykle osiągnięty w ciągu 3 dni.

Wchłanianie: Średnia bezwzględna biodostępność ranolazyny po podaniu doustnym tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wynosiła od 35% do 50 % przy dużym zróżnicowaniu międzyosobniczym. Ekspozycja na produkt Ranexa jest większa niż proporcjonalnie do dawki. W stanie stacjonarnym występował 2,5–3-krotne zwiększenie AUC w miarę zwiększania dawki od 500 mg do 1 000 mg dwa razy na dobę. W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników, wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła około 1770 (standardowe odchylenie (SD 1040) ng/ml, a wartość AUC_{0-12} w stanie stacjonarnym wynosiła średnio 13 700 (SD 8290) ng x godz./ml po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę. Pokarm nie ma wpływu na szybkość i stopień wchłaniania ranolazyny.

Dystrybucja: Około 62% ranolazyny wiąże się z białkami osocza, głównie z kwasną alfa-1 glikoproteiną i słabo z albuminami. Średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) w stanie stacjonarnym wynosi 180 l.

Eliminacja: Ranolazyna jest eliminowana głównie w wyniku metabolizmu. Mniej niż 5% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem i kałem. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 500 mg ranolazyny [^{14}C] 73% radioaktywności odzyskano w moczu, a 25% w kale.

Klirens ranolazyny zależy od dawki i maleje wraz ze zwiększeniem dawki. Okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi 2–3 godziny. Końcowy okres półtrwania w stanie stacjonarnym po podaniu

doustnym ranolazyny wynosi około 7 godzin w związku z eliminacją ograniczoną szybkością wchłaniania.

Metabolizm: Ranolazyna ulega szybkiemu i znacznemu metabolizmowi. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg ranolazyny [^{14}C] u zdrowych młodych ochotników ranolazyna stanowiła około 13% radioaktywności w osoczu. Zidentyfikowano dużą liczbę metabolitów w ludzkim osoczu (47 metabolitów), moczu (>100 metabolitów) i kale (25 metabolitów). Zidentyfikowano czternaście szlaków metabolicznych, z których najważniejsze to O-demetylacja i N-dealkilacja. Badania *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że ranolazyna jest głównie metabolizowana z udziałem CYP3A4, lecz również CYP2D6. Po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę u pacjentów bez aktywności CYP2D6 (pacjenci z wolnym metabolizmem) wartość AUC była o 62% wyższa niż u pacjentów z możliwością metabolizmu z udziałem CYP2D6 (pacjenci z szybkim metabolizmem). Odpowiednia różnica w przypadku dawki 1000 mg dwa razy na dobę wynosiła 25%.

Specjalne populacje pacjentów

Wpływ różnych czynników na farmakokinetykę ranolazyny oceniono podczas badania oceniającego farmakokinetykę w populacji u 928 pacjentów z dławicą i zdrowych ochotników.

Wpływ płci: Płeć nie miała klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne.

Pacjenci w podeszłym wieku: Sam wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne. U pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona ekspozycja na ranolazynę w związku ze zmniejszeniem czynności nerek związanym z wiekiem.

Masa ciała: W porównaniu do pacjentów o masie ciała 70 kg oceniano, że ekspozycja jest około 1,4-krotnie większa u pacjentów o masie ciała 40 kg.

Zastoinowa niewydolność krążenia: U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia klasy III i IV w klasyfikacji NYHA oceniano, że stężenie w osoczu jest około 1,3-krotnie większe.

Zaburzeniem czynności nerek: W badaniu oceniającym wpływ czynności nerek na farmakokinetykę ranolazyny, wartość AUC ranolazyny była średnio 1,7 do 2-krotnie większa u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występowało duże zróżnicowanie międzyosobnicze w zakresie wartości AUC. Wraz ze zmniejszeniem czynności nerek wzrastała wartość AUC metabolitów. Wartość AUC jednego farmakologicznie aktywnego metabolitu ranolazyny była 5-krotnie większa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

W analizie farmakokinetyki w populacji u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem (klirens kreatyniny 40 ml/min) oceniono 1,2-krotne zwiększenie ekspozycji na ranolazynę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 10–30 ml/min) oceniano od 1,3 do 1,8-krotne zwiększenie ekspozycji na ranolazynę.

Nie oceniano wpływu dializy na farmakokinetykę ranolazyny.

Zaburzenie czynności wątroby: Farmakokinetykę ranolazyny oceniano u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynnością wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wartość AUC ranolazyny pozostała niezmienną u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby, lecz zwiększała się 1,8-krotnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Wydłużenie odstępu QT było bardziej wyraźne u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież: Nie badano parametrów farmakokinetycznych ranolazyny w populacji dzieci (< 18 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych, były następujące: Ranolazyna powodowała drgawki i wzrost śmiertelności u szczurów i psów w stężeniu w osoczu około 3-krotnie większym niż stężenie występujące po proponowanej maksymalnej dawce klinicznej.

Badania toksyczności przewlekłej u szczurów wskazują, że podawaniu leku w dawce nieznacznie większej niż dawki obserwowane u pacjentów towarzyszyły zmiany w nadnerczach. Wiąże się to ze zwiększeniem stężenia cholesterolu w osoczu. Podobnych zmian nie stwierdzono u ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na oś korowo-nadnerczową u ludzi.

W długotrwałym badaniu działania rakotwórczego obejmującym dawki ranolazyny maksymalnie do 50 mg/kg/dobę (150 mg/m²/dobę) u myszy i 150 mg/kg/dobę (900 mg/m²/dobę) u szczurów nie obserwowano istotnego zwiększenia w zakresie częstości występowania jakichkolwiek rodzajów guzów. Takie dawki odpowiadają odpowiednio wielokrotności 0,1 i 0,8 maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 2 gramy w oparciu o mg/m² i stanowią maksymalne tolerowane dawki u tych gatunków zwierząt.

U samców i samic szczurów doustne podanie ranolazyny, które skutkowało ekspozycją (AUC) odpowiednio 3,6-krotnie lub 6,6-krotnie większą niż spodziewana u ludzi, nie miało wpływu na płodność.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na płód zostały przeprowadzone na szczurach i królikach: u królików nie zaobserwowano wpływu na płody w przypadku ekspozycji (AUC) na ranolazynę w osoczu matek w stężeniach podobnych do spodziewanych u ludzi.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płody w przypadku ekspozycji matek (AUC) na ranolazynę w stężeniach dwukrotnie większych niż spodziewane u ludzi, natomiast obserwowano zmniejszenie masy ciała i opóźnienie kostnienia u płodów w przypadku ekspozycji 7,5-krotnie większej niż uzyskiwana u ludzi. Nie odnotowano pourodzeniowej śmiertelności potomstwa po ekspozycji 1,3-krotnie większej u karmiących matek niż spodziewana u ludzi natomiast po ekspozycji 3-krotnie większej odnotowano śmiertelność pourodzeniową, z równocześnie potwierdzonym przenikaniem ranolazyny do mleka u szczurów. Nie zaobserwowano działań niepożądanych u noworodków szczurów po ekspozycji w stężeniach podobnych do obserwowanych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze występujące we wszystkich tabletkach ranolazyny o przedłużonym uwalnianiu:

Wosk Carnauba
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1)
Celuloza mikrokrystaliczna
Wodorotlenek sodu
Tytanu dwutlenek

Dodatkowe substancje pomocnicze w tabletkach 500 mg:

Makrogol
Alkohol poliwinylowy (hydrolizowany)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blister: 5 lat

Butelka: 4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 10 tabletek. Jedno pudełko tekturowe zawiera 2, 3, lub 5 blisterów (30, 60 lub 100 tabletek) lub jedna butelka HDPE zawiera 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/462/003 60 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/004 60 tabletek w butelce
EU/1/08/462/009 30 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/010 100 tabletek w blistrze

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lipca 2008 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 6 marca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych: <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 750 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 750 mg ranolazyny.

Substancje pomocnicze: Jedna tabletka zawiera 0,04 mg barwnika azowego E102 12,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Jasnozielona, owalna tabletka z wytłoczonym po jednej stronie napisem 750.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ranexa jest wskazany u osób dorosłych jako lek dodatkowy w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu (takich jak leki beta-adrenolityczne lub antagoniści kanałów wapniowych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Ranexa jest dostępny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 375 mg, 500 mg i 750 mg.

Dorośli: Zalecana dawka początkowa produktu Ranexa wynosi 375 mg dwa razy na dobę. Po 2–4 tygodniach leczenia dawkę należy indywidualnie dobierać do dawki 500 mg dwa razy na dobę i, zależnie od odpowiedzi pacjenta, ponownie aż do zalecanej maksymalnej dawki 750 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Jeśli u pacjenta występują działania niepożądane związane z leczeniem (np. zawroty głowy, nudności lub wymioty), może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa do 500 mg lub 375 mg dwa razy na dobę. Jeśli po zmniejszeniu dawki objawy nie ustępują, lek należy odstawić.

Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A4 i inhibitorami glikoproteiny P (P-gp): Ostrożne dobieranie dawki jest zalecane u pacjentów leczonych umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. diltiazem, flukonazol, erytromycyna) lub inhibitorami P-gp (np. werapamil, cyklosporyna) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek: Zaleca się ostrożne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2). Produkt Ranexa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby: Zaleca się ostrożne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt Ranexa jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki (patrz punkt 4.4). U pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona ekspozycja na ranolazynę w związku ze zmniejszeniem czynności nerek związanym z wiekiem (patrz punkt 5.2). Częstość występowania działań niepożądanych była większa u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Mała masa ciała: Częstość występowania działań niepożądanych była większa u pacjentów z małą masą ciała (≤ 60 kg). U pacjentów z małą masą ciała należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Zastoinowa niewydolność krążenia: U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III–IV w klasyfikacji NYHA) należy zachować ostrożność podczas zwiększania dobieranej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ranexa u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki Ranexa należy połykać w całości. Nie wolno ich kruszyć, dzielić ani żuć. Tabletki można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Jednoczesne podawanie leków przeciwyrtmicznych klasy Ia (np. chinidyna) lub klasy III (np. dofetylid, sotalol) innych niż amiodaron.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania lub zwiększania dawki ranolazyny u pacjentów, u których spodziewane jest zwiększenie ekspozycji na produkt:

- Jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie inhibitorów P-gp (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- Łagodne zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- Łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny $30\text{--}80$ ml/min) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci z małą masą ciała (≤ 60 kg) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).
- Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością krążenia (klasa III–IV w klasyfikacji NYHA) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów, u których występuje kilka z tych czynników, spodziewane jest dodatkowe zwiększenie ekspozycji na lek. Prawdopodobne jest wystąpienie działań niepożądanych zależnych od dawki. Jeśli produkt Ranexa jest stosowany u pacjentów z kilkoma z tych czynników, należy prowadzić częstą obserwację działań niepożądanych, zmniejszyć dawkę, a w razie konieczności odstawić lek.

Ryzyko zwiększenia ekspozycji prowadzące do wystąpienia działań niepożądanych u takich podgrup pacjentów jest większe u pacjentów bez aktywności CYP2D6 (pacjenci z wolnym metabolizmem) niż u pacjentów z możliwością metabolizowania CYP2D6 (pacjenci z szybkim metabolizmem) (patrz punkt 5.2). Powyższe środki ostrożności spowodowane są ryzykiem u pacjentów z wolnym metabolizmem CYP2D6 i są wymagane, gdy stan metabolizmu CYP2D6 nie jest znany. U pacjentów z szybkim metabolizmem (wysoka aktywność CYP2D6) potrzeba stosowania środków ostrożności jest mniejsza. Jeśli określono status CYP2D6 pacjenta (np. za pomocą genotypowania) lub był on wcześniej znany jako znaczny metabolizm, u takich pacjentów z kilkoma z powyższych czynników ryzyka można stosować produkt Ranexa przy zachowaniu ostrożności.

Wydłużenie odstępu QT: ranolazyna blokuje wewnętrzny korygujący prąd potasowy (ang. I_{Kr}) i wydłuża odstęp QTc w sposób zależny od dawki. Analiza połączonych danych populacji pochodzących od pacjentów i zdrowych ochotników wykazała, że nachylenie wykresu zależności stężenie w osoczu - QTc oszacowano na 2,4 ms na 1000 ng/ml, co odpowiada w przybliżeniu wzrostowi od 2 do 7 ms w zakresie stężenia w osoczu dla ranolazyny podawanej w dawce 500 lub 1000 mg dwa razy na dobę. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT w wywiadzie lub przypadkami zespołu wydłużonego QT w rodzinie, u pacjentów ze znanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i u pacjentów leczonych produktami wpływającymi na odstęp QTc (patrz punkt 4.5).

Interakcje z innymi produktami: Oczekuje się, że jednoczesne podawanie z induktorami CYP3A4 prowadzi do braku skuteczności. Produktu Ranexa nie należy stosować u pacjentów leczonych induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.5).

Zaburzona czynność nerek: Czynność nerek ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem i w związku z tym podczas leczenia ranolazyną ważne jest kontrolowanie czynności nerek w regularnych odstępach czasu (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.8 i 5.2).

Laktoza: Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Barwnik azowy E102: Produkt zawiera barwnik azowy E102, który może powodować reakcje alergiczne.

Sód: ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, tj. zasadniczo jest „pozbawiony sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami i inne rodzaje interakcji

Działanie innych leków na ranolazynę

Inhibitory CYP3A4 lub P-gp: Ranolazyna jest substratem cytochromu CYP3A4. Inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenie ranolazyny w osoczu. Możliwość wystąpienia zależnych od dawki działań niepożądanych (np. nudności, zawrotów głowy) może się również zwiększyć wraz ze zwiększeniem stężenia w osoczu. Jednoczesne leczenie ketokonazolem w dawce 200 mg dwa razy na dobę podczas leczenia ranolazyną zwiększało 3,0–3,9-krotnie wartość AUC ranolazyny. Jednoczesne podawanie ranolazyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Sok grejpfrutowy jest również silnym inhibitorem CYP3A4.

Diltiazem (w dawce od 180 do 360 mg raz na dobę), umiarkowanie silny inhibitor CYP3A4, powoduje zależne od dawki 1,5–2,4-krotne zwiększenie średniego stężenia ranolazyny w stanie stacjonarnym. Zaleca się ostrożne dobieranie dawki produktu Ranexa u pacjentów leczonych diltiazemem i innymi umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną, flukonazolem). Może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ranolazyna jest substratem glikoproteiny P. Inhibitory glikoproteiny P (np. cyklosporyna, werapamil) zwiększają stężenie ranolazyny w osoczu. Werapamil (w dawce 120 mg trzy razy na dobę) zwiększa 2,2-krotnie stężenie ranolazyny w stanie stacjonarnym. Zaleca się ostrożne dobieranie dawki produktu Ranexa u pacjentów leczonych inhibitorami glikoproteiny P. Może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Induktory CYP3A4: Ryfampicyna (w dawce 600 mg raz na dobę) zmniejsza stężenie ranolazyny w stanie stacjonarnym o około 95%. Należy unikać rozpoczynania leczenia produktem Ranexa podczas podawania induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2D6: Ranolazyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2D6, a zatem inhibitory tego enzymu mogą zwiększyć stężenie ranolazyny w osoczu. Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, podawana w dawce 20 mg raz na dobę zwiększała średnio 1,2-krotnie stężenie ranolazyny w osoczu w stanie stacjonarnym podawanej w dawce 1000 mg dwa razy na dobę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki. W przypadku podawania dawki ranolazyny wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP2D6 może powodować zwiększenie wartości AUC ranolazyny o około 62%.

Działanie ranolazyny na inne leki

Ranolazyna jest umiarkowanym lub silnym inhibitorem glikoproteiny P i słabym inhibitorem CYP3A4 i może zwiększać stężenie w osoczu substratów glikoproteiny P lub CYP3A4. Może ulec zwiększeniu dystrybucja tkankowa leków transportowanych przez glikoproteinę P.

Może być wymagane dostosowanie dawki wrażliwych substratów CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna) i substratów CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyna, takrolimus, sirolimus, ewerolimus), gdyż produkt Ranexa może zwiększać stężenie tych leków w osoczu.

Dostępne dane sugerują, że ranolazyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Produkt Ranexa, stosowany w dawce 750 mg dwa razy na dobę powodował 1,8-krotne zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu. Z tego względu ekspozycja na metoprolol lub inne substraty CYP2D6 (np. propafenon i flekanid lub, w mniejszym stopniu trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne) może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania produktu Ranexa i mogą być wymagane mniejsze dawki tych produktów.

Nie oceniano możliwości hamowania CYP2B6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z substratami CYP2B6 (np. bupropion, efawirenz, cyklofosfamid).

Digoksyna: Podczas równoczesnego podawania produktu Ranexa i digoksyny zgłaszano 1,5-krotne zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu. Dlatego też należy kontrolować stężenie digoksyny po rozpoczęciu i zakończeniu leczenia produktem Ranexa.

Symwastatyna: Metabolizm i klirens symwastatyny są wysoce zależne od CYP3A4. Produkt Ranexa podawany w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zwiększał stężenie laktonu symwastatyny, kwasu symwastatyny około 2-krotnie. Rabdomioliza jest związana ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny, a w okresie po wprowadzeniu produktu na rynek stwierdzono przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących produkt Ranexa i symwastatynę. Należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jakąkolwiek dawkę produktu Ranexa.

Atorwastatyna: produkt Ranexa podawany w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zwiększał C_{max} i AUC atorwastatyny stosowanej w dawce 80 mg, odpowiednio, 1,4–1,3-krotnie i zmieniał C_{max} i AUC metabolitów atorwastatyny o mniej niż 35%. U pacjentów przyjmujących produkt Ranexa należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny i odpowiedni nadzór kliniczny.

U pacjentów przyjmujących produkt Ranexa należy rozważyć zmniejszenie dawki innych statyn, metabolizowanych przez CYP3A4 (np. lowastatyny).

Takrolimus, cyklosporyna, sirolimus, ewerolimus: Po podaniu ranolazyny w osoczu pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu, substratu CYP3A4. Podczas jednoczesnego stosowania produktu Ranexa i takrolimusu zaleca się monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi oraz odpowiednie dostosowanie jego dawki. Zalecenie to dotyczy również innych substratów CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyna, sirolimus, ewerolimus).

Leki transportowane przez przenośnik kationów organicznych-2 (OCT2): ekspozycja na metforminę (1000 mg dwa razy na dobę) w osoczu wzrosła 1,4 i 1,8 krotnie u pacjentów z cukrzycą typu II, którym podawano jednocześnie produkt Ranexa w dawce odpowiednio 500 mg i 1000 mg dwa razy na dobę. Ekspozycja na inne substraty OCT2, w tym, ale nie tylko, pindolol i wardeniklinę, może podlegać zmianom w podobnym stopniu.

Istnieje teoretyczne ryzyko, że leczenie ranolazyną w skojarzeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QTc, może powodować interakcje farmakodynamiczne i zwiększać ewentualne ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Przykłady takich leków to: określone leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), określone leki przeciwaritmiczne (np. chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), erytromycyna i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, doksepina, amitryptylina).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Karmienie piersią: Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania ranolazyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na zarodek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Ranexa nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja: Nie wiadomo, czy ranolazyna przenika do mleka kobiet. Dostępne dane farmakodynamiczne /toksykologiczne wykazały, że ranolazyna przenika do mleka u szczurów (dalsze informacje patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Produktu Ranexa nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność: Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały negatywnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie jest znany wpływ ranolazyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Ranexa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Produkt Ranexa może powodować zawroty głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, stan splątania, nieprawidłową koordynację ruchową i halucynacje (patrz punkt 4.8), co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u pacjentów przyjmujących produkt Ranexa mają najczęściej nasilenie łagodne lub umiarkowane i często występują w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Takie działania zgłaszano podczas programu badania klinicznego III fazy, do którego włączono łącznie 1030 pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową, leczonych produktem Ranexa.

Poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych według klasyfikacji układów narządowych i bezwzględnej częstości, których prawdopodobieństwo wystąpienia w związku z lekiem uważa się przynajmniej za możliwe. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, odwodnienie.

Rzadko: hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: lęk, bezsenność, stan splatania, omamy.

Rzadko: dezorientacja.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy.

Niezbyt często: letarg, omdlenia, niedoczulica, senność, drżenie, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje.

Rzadko: amnezja, obniżony poziom świadomości, utrata świadomości, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia chodu, omamy węchowe.

Częstość nieznana: drgawki kloniczne mięśni

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szumy uszne.

Rzadko: upośledzenie słuchu.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nagle zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze.

Rzadko: obwodowe uczucie zimna, niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, kaszel, krwawienie z nosa.

Rzadko: uczucie ucisku w gardle.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie, wymioty, nudności.

Niezbyt często: ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia, dyskomfort żołądka.

Rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie dwunastnicy z nadżerkami, niedoczulica jamy ustnej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, nadmierne pocenie się.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zimne poty, wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból w kończynach, skurcz mięśni, obrzęk stawów, osłabienie siły mięśniowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwiomocz, nieprawidłowa barwa moczu.

Rzadko: ostra niewydolność nerek, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia.

Niezbyt często: zmęczenie, obrzęk obwodowy.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony skorygowany odstęp QT, zwiększenie liczby płytek krwi lub leukocytów, zmniejszenie masy ciała.

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Profil działań niepożądanych był generalnie podobny w badaniu MERLIN-TIMI 36. W tym długoterminowym badaniu zgłaszano również ostrą niewydolność nerek, która występowała z częstością mniejszą niż 1% zarówno u pacjentów, u których stosowano placebo jak i ranolazynę. Oceny przeprowadzone u pacjentów, którym może zagrażać większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia innymi lekami przeciwdławicowymi np. pacjenci z cukrzycą, pacjenci z niewydolnością krążenia klasy I lub II lub pacjenci z obturacyjną chorobą płuc, potwierdziły, że te choroby nie wiązały się ze zwiększeniem częstości działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów leczonych ranolazyną w badaniu RIVER-PCI (patrz punkt 5.1), w którym pacjenci z niepełną rewaskularyzacją po przezskórnej interwencji wieńcowej (post-PCI), otrzymywali do 1000 mg ranolazyny dwa razy na dobę lub placebo przez około 70 tygodni, obserwowano zwiększenie częstości działań niepożądanych. W badaniu tym odnotowano zwiększoną częstość występowania zastoinowej niewydolności serca w grupie pacjentów otrzymujących ranolazynę (2,2% vs 1,0% w grupie placebo). U pacjentów otrzymujących 1000 mg ranolazyny dwa razy na dobę częściej występował również przemijający atak niedokrwienny niż u pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 1,0% vs 0,2%); jednak częstość występowania udaru była podobna w obu grupach (1,7% u pacjentów otrzymujących ranolazynę vs 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo).

Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek i z małą masą ciała: Zwykle działania niepożądane występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak typy zdarzeń w tych podgrupach były podobne do zdarzeń obserwowanych w całej populacji. Spośród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych następujące działania występowały częściej u pacjentów stosujących produkt Ranexa (częstości po odjęciu częstości w grupie placebo) u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) niż u młodszych pacjentów (< 75 lat): zaparcie (8% w porównaniu do 5%), nudności (6% w porównaniu do 3%), niedociśnienie tętnicze (5% w porównaniu do 1%) i wymioty (4% w porównaniu do 1%).

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 –80 ml/min) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 80 ml/min), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych i częstości po odjęciu placebo należały: zaparcie (8% w porównaniu do 4%), zawroty głowy (7% w porównaniu do 5%) i nudności (4% w porównaniu do 2%).

Zwykle typ i częstość działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z małą masą ciała (≤ 60 kg) były podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z większą masą ciała (> 60 kg); jednak częstości po odjęciu placebo następujących wspólnych działań niepożądanych były wyższe u pacjentów z mniejszą masą ciała niż u pacjentów z większą masą ciała: nudności (14% w porównaniu do 2%), wymioty (6% w porównaniu do 1%) i niedociśnienie (4% w porównaniu do 2%).

Wyniki laboratoryjne: U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych produktem Ranexa obserwowano niewielkie, niemające znaczenia klinicznego, odwracalne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Wyniki te nie wiązały się z toksycznością dla nerek. Badanie czynności nerek u zdrowych ochotników wykazało zmniejszenie klirensu kreatyniny bez zmiany szybkości filtracji kłębuszkowej zgodnej z zahamowaniem wydzielania kreatyniny przez kanaliki nerkowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu tolerancji po podaniu doustnym dużej dawki u pacjentów z dławicą piersiową częstość występowania zawrotów głowy, nudności i wymiotów zwiększyła się w sposób proporcjonalny do dawki. Oprócz tych objawów niepożądanych obserwowano również podwójne widzenie, letarg i omdlenia w badaniu przedawkowania po podaniu dożylnym u zdrowych ochotników. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Około 62% ranolazyny wiąże się z białkami osocza i dlatego też całkowite usunięcie za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Po wprowadzeniu produktu na rynek odnotowano przypadki celowego przedawkowania samego produktu Ranexa lub łącznie z innymi produktami leczniczymi, prowadzące do zgonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki nasercowe, kod ATC: C01EB18

Mechanizm działania: Mechanizm działania ranolazyny jest w dużej mierze nieznany. Ranolazyna może wywierać pewne działanie przeciwdławicowe za pomocą hamowania późnego prądu sodowego w komórkach mięśnia sercowego. Obniża to wewnątrzkomórkową kumulację sodu i w rezultacie zmniejsza wewnątrzkomórkowe przeładowanie wapniem. Uważa się, że ranolazyna za pomocą obniżenia późnego prądu sodowego zmniejsza taki wewnątrzkomórkowy brak równowagi jonowej podczas niedokrwienia. Oczekuje się, że takie zmniejszenie komórkowego przeładowania wapniem poprawia relaksację mięśnia sercowego i tym samym zmniejsza sztywność rozkurczową lewej komory. Klinicznym potwierdzeniem hamowania przez ranolazynę późnego prądu sodowego jest znaczne skrócenie odstępu QTc i poprawienie relaksacji rozkurczowej w otwartym badaniu z udziałem 5 pacjentów z zespołem wydłużonego QT (LQT3 z mutacją genu SCN5A ΔKPQ).

Działania te są niezależne od zmian częstości skurczów serca, ciśnienia krwi lub rozszerzenia naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie hemodynamiczne: Podczas badań kontrolowanych u pacjentów leczonych ranolazyną, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi, obserwowano minimalny spadek średniej częstości skurczów serca (< 2 uderzenia/min.) i średniego ciśnienia skurczowego krwi (< 3 mm Hg).

Działanie elektrokardiograficzne: U pacjentów leczonych produktem Ranexa obserwowano zależny od dawki i stężenia leku w osoczu wydłużenie odstępu QT (około 6 ms w przypadku dawki 1000 mg dwa razy na dobę), obniżenie amplitudy załamki T, a w niektórych przypadkach zazębione załamki T. Uważa się, że wpływ ranolazyny na powierzchniowy elektrokardiogram wynika z hamowania szybkiego prostowniczego prądu potasowego, który wydłuża czas trwania potencjału komorowego i z hamowania późnego prądu sodowego, który skraca czas trwania potencjału komorowego. Analiza populacji połączonych danych dotyczących 1308 pacjentów i zdrowych ochotników wykazała średni wzrost w zakresie QTc w porównaniu do pomiaru wyjściowego 2,4 ms na 1 000 ng/ml stężenia ranolazyny w osoczu. Wartość ta jest zgodna z danymi pochodzącymi z zasadniczych badań klinicznych, podczas których średnie zmiany w porównaniu do wartości początkowej QTcF (metoda korekcji odstępu Fridericia) po podaniu dawki 500 dwa razy na dobę i 750 mg dwa razy na dobę na

dobę wynosiły odpowiednio 1,9 i 4,9 ms. Nachylenie jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o znaczeniu klinicznym.

Podczas dużego badania oceniającego wpływ leku (MERLIN-TIMI 36) z udziałem 6 560 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym UA (niestabilna dławica)/NSTEMI (zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST) nie stwierdzono różnicy pomiędzy produktem Ranexa a placebo w zakresie ryzyka śmiertelności z wszystkich przyczyn (względne ryzyko ranolazyny: placebo 0,99), nagłego zgonu z powodu zawału serca (względne ryzyko ranolazyny: placebo 0,87) lub częstości objawowych udokumentowanych arytmii (3,0% w porównaniu do 3,1%).

W badaniu MERLIN-TIMI 36 z udziałem 3 162 pacjentów leczonych produktem Ranexa na podstawie 7-dniowego monitorowania metodą Holtera nie zaobserwowano żadnego działania proarytmicznego. Obserwowano znacznie mniejszą częstość arytmii u pacjentów leczonych produktem Ranexa (80%) w porównaniu do placebo (87%), w tym częstoskurcz komorowy ≥ 8 uderzeń (5% w porównaniu do 8%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania: Badania kliniczne wykazały bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Ranexa w leczeniu pacjentów z przewlekłą dławicą, w monoterapii lub, gdy korzyść związana ze stosowaniem innych leków przeciwdławicowych była suboptymalna.

W badaniu zasadniczym CARISA produkt Ranexa dodano do leczenia atenololem 50 mg raz na dobę, amlodypiną 5 mg raz na dobę lub diltiazemem 180 mg raz na dobę. Ośmiuset dwudziestu trzech pacjentów (23% kobiet) randomizowano do grupy otrzymującej przez 12 tygodni produkt Ranexa w dawce 750 mg dwa razy na dobę, 1 000 mg dwa razy na dobę lub placebo. Produkt Ranexa stosowany jako leczenie dodatkowe przy najniższym stężeniu leku po 12 tygodniach w obu dawkach wykazał większą skuteczność niż placebo w wydłużeniu czasu do wystąpienia bólu podczas próby wysiłkowej. Jednak pomiędzy obiema dawkami nie było różnicy w czasie trwania próby wysiłkowej do wystąpienia bólu (24 sekundy w porównaniu do placebo, $p \leq 0.03$).

W porównaniu do placebo produkt Ranexa spowodował znaczące zmniejszenie liczby napadów bólu dławicowego w skali tygodniowej i potrzebę doraźnego stosowania krótko działającej nitrogliceryny. Podczas leczenia nie wystąpiła tolerancja na ranolazynę, ani po nagłym odstawieniu nie obserwowano zwiększenia liczby napadów bólu dławicowego z „odbicia”. Poprawa czasu trwania wysiłku do wystąpienia bólu u kobiet wynosiła około 33% poprawy u mężczyzn w przypadku stosowania dawki 1000 mg dwa razy na dobę. Jednak u mężczyzn i u kobiet podobne było zmniejszenie częstości napadów bólu dławicowego i potrzeby stosowania nitrogliceryny. Biorąc pod uwagę działania niepożądane wprost proporcjonalne do wielkości dawki i podobną skuteczność dawki 750 mg dwa razy na dobę i 1000 mg dwa razy na dobę zaleca się stosowanie dawki 750 mg dwa razy na dobę.

W drugim badaniu (badanie ERICA) produkt Ranexa stosowano w połączeniu z amlodypiną w dawce 10 mg raz na dobę (maksymalna deklarowana dawka). Randomizacją objęto pięćset sześćdziesięciu pięciu pacjentów, którzy przez tydzień otrzymywali początkową dawkę produktu Ranexa 500 mg dwa razy na dobę lub placebo, po którym przez 6 tygodni prowadzono leczenie produktem Ranexa w dawce 1000 mg dwa razy na dobę lub placebo w skojarzeniu z równocześnie stosowaną amlodypiną 10 mg raz na dobę. Dodatkowo 45% populacji badania otrzymywało również długo działające azotany. W porównaniu do placebo produkt Ranexa spowodował znaczące zmniejszenie liczby napadów bólu dławicowego w skali tygodniowej ($p = 0,028$) i potrzeby doraźnego stosowania krótko działającej nitrogliceryny ($p = 0,014$). Zarówno średnia liczba napadów bólu dławicowego, jak i potrzeba stosowania tabletek nitrogliceryny zmniejszyła się o około jeden w skali tygodniowej.

Podczas głównego badania MARISA mającego na celu ustalenie dawki ranolazynę stosowano w monoterapii. Stu dziewięćdziesięciu jeden pacjentów zostało randomizowanych do grup leczonych produktem Ranexa w dawce wynoszącej 500 mg dwa razy na dobę, 1 000 mg dwa razy na dobę i 1 500 mg dwa razy na dobę lub odpowiadającymi im dawkami placebo. Pacjenci byli leczeni w każdej grupie przez jeden tydzień w badaniu krzyżowym (prowadzonym z zastosowaniem metody „crossover”). Produkt Ranexa znacznie przewyższał placebo w wydłużeniu czasu próby wysiłkowej do wystąpienia bólu, czasu do wystąpienia bólów dławicowych i czasu do obniżenia odcinka ST o

1 mm we wszystkich badanych dawkach z obserwowaną proporcją odpowiedzi do dawki. Poprawa czasu trwania wysiłku do wystąpienia bólu była statystycznie znamienna w porównaniu do placebo w przypadku wszystkich trzech dawek ranolazyny od 24 sekund w przypadku dawki 500 mg dwa razy na dobę do 46 sekund w przypadku dawki 1500 mg dwa razy na dobę wykazując działanie wprost proporcjonalne do dawki. W tym badaniu czas trwania próby wysiłkowej do wystąpienia bólu był najdłuższy w grupie otrzymującej 1500 mg, jednak występował nieproporcjonalny wzrost działań niepożądanych i nie kontynuowano dalszych badań dawki 1500 mg.

W dużym badaniu oceny działania (MERLIN-TIMI 36) z udziałem 6 560 pacjentów z UA/NSTEMI ostrym zespołem wieńcowym nie wystąpiły różnice w zakresie śmiertelności z wszystkich przyczyn (względne ryzyko ranolazyna: placebo 0,99), nagłego zgonu z powodu zawału serca (względne ryzyko ranolazyna: placebo 0,87) lub częstości występowania udokumentowanych arytmii (3,0% w porównaniu do 3,1%) pomiędzy grupą otrzymującą produkt Ranexa, a grupą otrzymującą placebo, gdy lek dodano do standardowego leczenia (obejmującego leki beta-adrenolityczne, antagonistów kanałów wapniowych, azotany, leki przeciwplatekcyjne, leki obniżające stężenie lipidów i inhibitory ACE). U około połowy pacjentów uczestniczących w badaniu MERLIN-TIMI 36 dławica występowała w wywiadzie. Wyniki wykazały czas trwania wysiłku o 31 sekund dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących ranolazynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p = 0,002$). Kwestionariusz Dławicy Piersiowej z Seattle wykazał znamienne działanie w kilku zakresach, w tym częstość występowania dławicy ($p < 0,001$), w porównaniu do pacjentów leczonych placebo.

Do kontrolowanych badań klinicznych włączono niewielką liczbę pacjentów nie należących do rasy białej, w związku z tym nie można wyciągnąć żadnych wniosków w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów innych ras.

W badaniu trzeciej fazy, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, sterowanym zdarzeniami (RIVER-PCI), z udziałem 2604 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą dławicą piersiową w wywiadzie i z niepełną rewaskularyzacją po przeszłonej interwencji wieńcowej (PCI), pacjentom zwiększono dawkę do 1000 mg dwa razy na dobę (dawkowanie niezatwierdzone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego (czasu do pierwszego wystąpienia rewaskularyzacji spowodowanej niedokrwieniem lub hospitalizacji spowodowanej niedokrwieniem bez rewaskularyzacji) u pacjentów otrzymujących ranolazynę (26,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (28,3%), współczynnik ryzyka 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0.48$. W całej populacji ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca było podobne we wszystkich leczonych grupach. Jednak u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 75 lat) odnotowano zwiększoną częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów otrzymujących ranolazynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 17,0% vs 11,3%). Dodatkowo u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 75 lat) odnotowano zwiększenie śmiertelności z wszystkich przyczyn (9,2% vs 5,1%, $p = 0.074$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie produktu Ranexa w osoczu (C_{max}) zwykle obserwuje się po 2–6 godzinach. W przypadku dawki podawanej dwa razy na dobę stan stacjonarny jest zwykle osiągnięty w ciągu 3 dni.

Wehłanianie: Średnia bezwzględna biodostępność ranolazyny po podaniu doustnym tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wynosiła od 35% do 50 % przy dużym zróżnicowaniu międzyosobniczym. Ekspozycja na produkt Ranexa jest większa niż proporcjonalnie do dawki. W stanie stacjonarnym występował 2,5–3-krotne zwiększenie AUC w miarę zwiększania dawki od 500 mg do 1 000 mg dwa razy na dobę. W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników, wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła około 1770 (standardowe odchylenie (SD 1040) ng/ml, a wartość AUC_{0-12} w stanie stacjonarnym wynosiła średnio 13 700 (SD 8290) ng x godz./ml po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę. Pokarm nie ma wpływu na szybkość i stopień wehłaniania ranolazyny.

Dystrybucja: Około 62% ranolazyny wiąże się z białkami osocza, głównie z kwasną alfa-1 glikoproteiną i słabo z albuminami. Średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) w stanie stacjonarnym wynosi 180 l.

Eliminacja: Ranolazyna jest eliminowana głównie w wyniku metabolizmu. Mniej niż 5% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem i kałem. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 500 mg ranolazyny [^{14}C] 73% radioaktywności odzyskano w moczu, a 25% w kale.

Klirens ranolazyny zależy od dawki i maleje wraz ze zwiększeniem dawki. Okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi 2–3 godziny. Końcowy okres półtrwania w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym ranolazyny wynosi około 7 godzin w związku z eliminacją ograniczoną szybkością wchłaniania.

Metabolizm: Ranolazyna ulega szybkiemu i znacznemu metabolizmowi. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg ranolazyny [^{14}C] u zdrowych młodych ochotników ranolazyna stanowiła około 13% radioaktywności w osoczu. Zidentyfikowano dużą liczbę metabolitów w ludzkim osoczu (47 metabolitów), moczu (>100 metabolitów) i kale (25 metabolitów). Zidentyfikowano czternaście szlaków metabolicznych, z których najważniejsze to O-demetylacja i N-dealkilacja. Badania *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że ranolazyna jest głównie metabolizowana z udziałem CYP3A4, lecz również CYP2D6. Po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę u pacjentów bez aktywności CYP2D6 (pacjenci z wolnym metabolizmem) wartość AUC była o 62% wyższa niż u pacjentów z możliwością metabolizmu z udziałem CYP2D6 (pacjenci z szybkim metabolizmem). Odpowiednia różnica w przypadku dawki 1000 mg dwa razy na dobę wynosiła 25%.

Specjalne populacje pacjentów

Wpływ różnych czynników na farmakokinetykę ranolazyny oceniono podczas badania oceniającego farmakokinetykę w populacji u 928 pacjentów z dławicą i zdrowych ochotników.

Wpływ płci: Płeć nie miała klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne.

Pacjenci w podeszłym wieku: Sam wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne. U pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona ekspozycja na ranolazynę w związku ze zmniejszeniem czynności nerek związanym z wiekiem.

Masa ciała: W porównaniu do pacjentów o masie ciała 70 kg oceniano, że ekspozycja jest około 1,4-krotnie większa u pacjentów o masie ciała 40 kg.

Zastoinowa niewydolność krążenia: U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia klasy III i IV w klasyfikacji NYHA oceniano, że stężenie w osoczu jest około 1,3-krotnie większe.

Zaburzeniem czynności nerek: W badaniu oceniającym wpływ czynności nerek na farmakokinetykę ranolazyny, wartość AUC ranolazyny była średnio 1,7 do 2-krotnie większa u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występowało duże zróżnicowanie międzyosobnicze w zakresie wartości AUC. Wraz ze zmniejszeniem czynności nerek wzrastała wartość AUC metabolitów. Wartość AUC jednego farmakologicznie aktywnego metabolitu ranolazyny była 5-krotnie większa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

W analizie farmakokinetyki w populacji u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem (klirens kreatyniny 40 ml/min) oceniono 1,2-krotne zwiększenie ekspozycji na ranolazynę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 10–30 ml/min) oceniano od 1,3 do 1,8-krotne zwiększenie ekspozycji na ranolazynę.

Nie oceniano wpływu dializy na farmakokinetykę ranolazyny.

Zaburzenie czynności wątroby: Farmakokinetykę ranolazyny oceniano u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynnością wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wartość AUC ranolazyny pozostała niezmieniona u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby, lecz zwiększała się 1,8-krotnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Wydłużenie odstępu QT było bardziej wyraźne u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież: Nie badano parametrów farmakokinetycznych ranolazyny w populacji dzieci (< 18 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych, były następujące: Ranolazyna powodowała drgawki i wzrost śmiertelności u szczurów i psów w stężeniu w osoczu około 3-krotnie większym niż stężenie występujące po proponowanej maksymalnej dawce klinicznej.

Badania toksyczności przewlekłej u szczurów wskazują, że podawaniu leku w dawce nieznacznie większej niż dawki obserwowane u pacjentów towarzyszyły zmiany w nadnerczach. Wiąże się to ze zwiększeniem stężenia cholesterolu w osoczu. Podobnych zmian nie stwierdzono u ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na oś korowo-nadnerczową u ludzi.

W długotrwałym badaniu działania rakotwórczego obejmującym dawki ranolazyny maksymalnie do 50 mg/kg/dobę (150 mg/m²/dobę) u myszy i 150 mg/kg/dobę (900 mg/m²/dobę) u szczurów nie obserwowano istotnego zwiększenia w zakresie częstości występowania jakichkolwiek rodzajów guzów. Takie dawki odpowiadają odpowiednio wielokrotności 0,1 i 0,8 maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 2 gramy w oparciu o mg/m² i stanowią maksymalne tolerowane dawki u tych gatunków zwierząt.

U samców i samic szczurów doustne podanie ranolazyny, które skutkowało ekspozycją (AUC) odpowiednio 3,6-krotnie lub 6,6-krotnie większą niż spodziewana u ludzi, nie miało wpływu na płodność.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na płód zostały przeprowadzone na szczurach i królikach: u królików nie zaobserwowano wpływu na płody w przypadku ekspozycji (AUC) na ranolazynę w osoczu matek w stężeniach podobnych do spodziewanych u ludzi.

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płody w przypadku ekspozycji matek (AUC) na ranolazynę w stężeniach dwukrotnie większych niż spodziewane u ludzi, natomiast obserwowano zmniejszenie masy ciała i opóźnienie kostnienia u płodów w przypadku ekspozycji 7,5-krotnie większej niż uzyskiwana u ludzi. Nie odnotowano pourodzeniowej śmiertelności potomstwa po ekspozycji 1,3-krotnie większej u karmiących matek niż spodziewana u ludzi natomiast po ekspozycji 3-krotnie większej odnotowano śmiertelność pourodzeniową, z równocześnie potwierdzonym przenikaniem ranolazyny do mleka u szczurów. Nie zaobserwowano działań niepożądanych u noworodków szczurów po ekspozycji w stężeniach podobnych do obserwowanych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze występujące we wszystkich tabletkach ranolazyny o przedłużonym uwalnianiu:

Wosk Carnauba

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1)

Celuloza mikrokrystaliczna

Wodorotlenek sodu
Tytanu dwutlenek

Dodatkowe substancje pomocnicze w tabletkach 750 mg:

Triocetan glicerolu
Laktoza jednowodna
Błękit nr 1/Błękit brylantowy (E133) i żółcień nr 5/Tartrazyna (E102)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blister: 5 lat
Butelka: 4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 10 tabletek. Jedno pudełko tekturowe zawiera 2, 3, lub 5 blisterów (30, 60 lub 100 tabletek) lub jedna butelka HDPE zawiera 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/462/005 60 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/006 60 tabletek w butelce
EU/1/08/462/011 30 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/012 100 tabletek w blistrze

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lipca 2008 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 6 marca 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych: <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Dresden
Niemcy

lub

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać co trzy lata.

W razie pokrywania się dat przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Pudełko tekturowe zawierające blistry lub butelkę HDPE i etykieta na butelce.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 375 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ranolazyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 375 mg ranolazyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.
Połykać w całości. Nie żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/462/001 60 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/002 60 tabletek w butelce
EU/1/08/462/007 30 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/008 100 tabletek w blistrze

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Ranexa 375 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 375 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ranolazyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Menarini International O.L. S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Symbol słońca/księżyca

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Pudełko tekturowe zawierający blistry lub pudełko tekturowe zawierający butelkę HDPE i etykieta na butelce.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 500 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ranolazyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg ranolazyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.
Połykać w całości. Nie żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/462/003 60 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/004 60 tabletek w butelce
EU/1/08/462/009 30 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/010 100 tabletek w blistrze

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Ranexa 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 500 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ranolazyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Menarini International O.L. S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Symbol słońca/księżyc

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Pudełko tekturowe zawierający blistry lub pudełko tekturowe zawierający butelkę HDPE i etykieta na butelce.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 750 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ranolazyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 750 mg ranolazyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera barwnik E102 i laktozę; więcej informacji podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.
Połykać w całości. Nie żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/462/005 60 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/006 60 tabletek w butelce
EU/1/08/462/011 30 tabletek w blistrze
EU/1/08/462/012 100 tabletek w blistrze

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Ranexa 750 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry PCW/PVDC/Aluminium:

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 750 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ranolazyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Menarini International O.L. S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Symbol słońca/księżyca

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ranexa 375 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Ranexa 500 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Ranexa 750 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Ranolazyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ranexa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ranexa
3. Jak stosować lek Ranexa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ranexa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ranexa i w jakim celu się go stosuje

Lek Ranexa jest lekiem stosowanym jednocześnie z innymi lekami w leczeniu dławicy piersiowej, objawiającej się bólem w klatce piersiowej lub uczuciem dyskomfortu w górnej części ciała pomiędzy szyją a nadbrzuszem, często powodowanym przez wysiłek fizyczny lub nadmierną aktywność fizyczną.

Jeśli nie nastąpiła poprawa lub pacjent czuje się gorzej, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ranexa

Kiedy nie stosować leku Ranexa

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na ranolazynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli pacjent stosuje określone leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (klarytromycyna, telitromycyna), zakażeń grzybiczych (itraconazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol), zakażenia wirusem HIV (inhibitory proteazy), depresji (nefazodon) lub zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, dofetylid lub sotalol).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Ranexa należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują łagodne lub umiarkowane choroby nerek.
- jeśli u pacjenta występują łagodne choroby wątroby.
- jeśli u pacjenta wystąpił kiedykolwiek nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny (EKG).
- jeśli pacjent jest w podeszłym wieku.
- jeśli masa ciała pacjenta jest mała (60 kg lub mniej).
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność krążenia.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, lekarz może zdecydować o zastosowaniu mniejszej dawki lub podjąć inne środki ostrożności.

Lek Ranexa a inne leki

Nie wolno stosować następujących leków podczas stosowania leku Ranexa:

- określone leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (klarytromycyna, telitromycyna), zakażeń grzybiczych (itakonazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol), zakażenia wirusem HIV (inhibitory proteazy), depresji (nefazodon) lub zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, dofetylid lub sotalol).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Ranexa, jeśli pacjent stosuje:

- określone leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (erytromycyna) lub zakażeń grzybiczych (flukonazol), lek stosowany w zapobieganiu odrzucania przeszczepu narządu (cyklosporyna) lub jeśli pacjent przyjmuje niektóre leki naskórkowe, takie jak diltazem lub werapamil. Takie leki mogą powodować zwiększenie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, nudności lub wymioty, które należą do możliwych działań niepożądanych powodowanych przez lek Ranexa (patrz punkt 4). Lekarz może zdecydować o podaniu mniejszej dawki leku.
- leki stosowane w leczeniu padaczki lub innych zaburzeń neurologicznych (np. fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital); stosowanie ryfampicyny w leczeniu zakażenia (np. gruźlica) lub stosowanie leków ziołowych zawierających ziele dziurawca, ponieważ takie leki mogą zmniejszać skuteczność leku Ranexa.
- leki naskórkowe, zawierające digoksynę lub metoprolol, ponieważ lekarz może zdecydować o zmianie dawki tego leku podczas stosowania leku Ranexa.
- określone leki stosowane w leczeniu uczuleń (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna), zaburzeń rytmu serca (np. dyzopiramid, prokainamid) i depresji (np. imipramina, doksepina, amitriptylina), ponieważ mogą one wpływać na zmianę zapisu EKG u pacjenta.
- określone leki stosowane w leczeniu depresji (bupropion), zaburzeń psychicznych, zakażenia wirusem HIV (efawirenz) lub raka (cyklofosfamid).
- określone leki zmniejszające wysokie stężenie cholesterolu we krwi (np. symwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna). Leki te mogą powodować ból i uszkodzenie mięśni. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków w trakcie stosowania leku Ranexa.
- określone leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepionego narządu (np. takrolimus, cyklosporyna, sirolimus, ewerolimus), gdyż lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków w trakcie stosowania leku Ranexa.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Ranexa z jedzeniem i piciem

Lek Ranexa można przyjmować wraz z posiłkiem lub po posiłku. Podczas przyjmowania leku Ranexa nie wolno pić soku grejpfrutowego.

Ciąża

Jeśli lekarz nie zalecił stosowania, leku Ranexa nie wolno stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Ranexa w przypadku karmienia piersią. W przypadku karmienia piersią należy poradzić się lekarza.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku Ranexa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy poradzić się lekarza w zakresie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Ranexa może powodować działania niepożądane takie jak zawroty głowy (często), niewyraźne widzenie (niezbyt często), stan splątania (niezbyt często), halucynacje (niezbyt często), podwójne widzenie (niezbyt często), problemy z koordynacją (rzadko), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jeśli takie objawy występują u pacjenta, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy nie ustąpią całkowicie.

Lek Ranexa 750 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierają barwnik azowy E102. Ten barwnik może powodować reakcje uczuleniowe.

Lek Ranexa 750 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierają laktozę jednowodną. Jeśli lekarz prowadzący poinformował wcześniej pacjenta o występującej u niego nietolerancji niektórych cukrów, przed zastosowaniem leku należy skontaktować się z lekarzem.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, tj. zasadniczo jest „pozbawiony sodu”.

3. Jak stosować lek Ranexa

Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Tabletki zawsze należy połykać w całości, popijając wodą. Nie wolno kruszyć, ssać, żuć tabletek, ani dzielić ich na połowę, ponieważ może to zmienić specjalne właściwości uwalniania tabletek w organizmie pacjenta.

Dawka początkowa u dorosłych wynosi: jedna tabletkę 375 mg dwa razy na dobę. Po 2–4 tygodniach lekarz prowadzący może zwiększyć dawkę, aby uzyskać właściwe działanie leku. Maksymalna dawka leku Ranexa wynosi 750 mg dwa razy na dobę.

Ważne, aby poinformować lekarza o wystąpieniu działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, nudności lub wymioty. Lekarz może zmniejszyć dawkę, a jeśli okaże się to niewystarczające, odstawić lek Ranexa.

Stosowanie u dzieci młodzieży

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat nie powinni stosować leku Ranexa.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Ranexa

W razie przypadkowego zażycia większej liczby tabletek Ranexa lub większej niż zalecana dawki leku, należy natychmiast powiadomić lekarza. Jeśli powiadomienie lekarza jest niemożliwe, należy udać się do najbliższego szpitala na izbę przyjęć. Należy zabrać ze sobą wszystkie pozostałe tabletki, w tym pojemnik i opakowanie, aby personel szpitala nie miał trudności w określeniu, jaki lek został przyjęty.

Pominięcie zastosowania leku Ranexa

W razie pominięcia dawki leku, lek należy przyjąć niezwłocznie, chyba że zbliża się pora (mniej niż 6 godzin) przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Ranexa i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpiły następujące objawy obrzęku naczynioruchowego, który występuje rzadko, ale może mieć ciężką postać:

- obrzęk twarzy, języka lub gardła
- trudności w przełykaniu
- pokrzywka lub trudności w oddychaniu.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpiły częste działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, nudności lub wymioty. Lekarz może zmniejszyć dawkę lub odstawić lek Ranexa.

Do innych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u pacjenta, należą:

Częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

Zaparcie
Zawroty głowy
Ból głowy
Nudności, wymioty
Uczucie osłabienia

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

Zmiana czucia
Lęk, trudności w zasypianiu, stan splątania, halucynacje
Niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia
Zmiany w zakresie odczuć (dotyk lub smak), drżenie, uczucie zmęczenia lub spowolnienia, senność lub somnolencja, wrażenie omdlenia lub omdlenia, zawroty głowy po przyjęciu pozycji stojącej
Ciemna barwa moczu, krew w moczu, trudności w oddawaniu moczu
Odwodnienie
Trudności w oddychaniu, kaszel, krwawienie z nosa
Podwójne widzenie
Nadmierne pocenie się, świąd
Uczucie obrzęku lub wzdęcia
Nagłe zaczerwienienie twarzy, niskie ciśnienie krwi
Zwiększenie stężenia kreatyniny lub mocznika we krwi, zwiększenie liczby płytek krwi lub krwinek białych, zmiany w zapisie EKG
Obrzęk stawów, ból w kończynach
Utrata apetytu i (lub) utrata masy ciała
Skurcz mięśni, osłabienie siły mięśniowej
Dzwonienie w uszach i (lub) uczucie wirowania
Ból żołądka lub dyskomfort, niestrawność, suchość w jamie ustnej lub wiatry

Rzadkie działania niepożądane (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

Trudności z oddawaniem moczu
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych parametrów czynności wątroby
Ostra niewydolność nerek
Zmiana zmysłu zapachu, drętwienie jamy ustnej lub warg, upośledzenie słuchu
Zimne poty, wysypka
Problemy z koordynacją
Zmniejszenie ciśnienia krwi po przyjęciu pozycji stojącej
Obniżenie lub utrata świadomości
Dezorientacja
Uczucie zimna w stopach i dłoniach
Pokrzywka, reakcje uczuleniowe skóry
Impotencja

Problemy z chodzeniem wynikające z zaburzeń równowagi
Zapalenie trzustki lub jelit
Utrata pamięci
Ucisk w gardle
Niskie stężenie sodu we krwi (hiponatremia), które może spowodować zmęczenie i stan splątania, drżenia mięśniowe, skurcze i śpiączkę.

Działania niepożądane występujące z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): drgawki kloniczne mięśni.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ranexa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na każdym blistrze z tabletkami oraz na pudełku i butelce po napisie „Termin ważności”.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ranexa

Substancją czynną leku Ranexa jest ranolazyna. Jedna tabletka zawiera 375 mg, 500 mg lub 750 mg ranolazyny.

Inne składniki leku to: hypromeloza, magnezu stearynian, kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu, celuloza mikrokryształiczna, wodorotlenek sodu, tytanu dwutlenek i воск Carnauba.

Zależnie od mocy tabletek, tabletki zawierają również:

375 mg tabletka: makrogol, polisorbat 80, błękit nr 2/indygotyne (E132)

500 mg tabletka: makrogol, talk, alkohol poliwinylowy (hydrolizowany), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172).

750 mg tabletka: trioctan glicerolu, laktoza jednowodna, błękit nr 1/błękit brylantowy (E133) i żółcień nr 5/tartrazynę (E102)

Jak wygląda lek Ranexa i co zawiera opakowanie

Ranexa tabletki o przedłużonym uwalnianiu mają kształt owalny.

Tabletki 375 mg są jasnoniebieskie z wytłoczonym po jednej stronie napisem 375.

Tabletki 500 mg są jasnopomarańczowe z wytłoczonym po jednej stronie napisem 500.

Tabletki 750 mg są jasnozielone z wytłoczonym po jednej stronie napisem 750.

Lek Ranexa jest dostarczany w pudełkach tekturowych zawierających 30, 60 lub 100 tabletek w blisterach lub 60 tabletek w plastikowej butelce. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Dresden
Niemcy

lub

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>