

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranexa 375 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 375 mg ranolazyny.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu  
Jasnoniebieska, owalna tabletki 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 ( $\leq 60$  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 przeciwartmicycznych 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 ( $\leq 60$  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 grejfrutowy 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 trójpięścieniowe 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<sub>max</sub> i AUC atorwastatyny stosowanej w dawce 80 mg, odpowiednio, 1,4–1,3-krotnie i zmieniał C<sub>max</sub> 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 odstęp 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 przeciwarrytmiczne (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, szумы 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 ( $\geq 75$  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  $\geq 30$ –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 ( $\leq 60$  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 nieznan. 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 załamka T, a w niektórych przypadkach zażębione 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 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  $\geq 8$  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  $\geq 18$  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 ( $\geq 75$  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 ( $\geq 75$  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 1000 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 [<sup>14</sup>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/m<sup>2</sup>/dobę) u myszy i 150 mg/kg/dobę (900 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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 blisterze

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

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

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

## **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 ( $\leq 60$  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 ( $\leq 60$  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 grejfrutowy 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<sub>max</sub> i AUC atorwastatyny stosowanej w dawce 80 mg, odpowiednio, 1,4–1,3-krotnie i zmieniał C<sub>max</sub> 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 odstęp 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 ( $\geq 75$  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  $\geq 30$ –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 ( $\leq 60$  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 nieznan. 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 załamka T, a w niektórych przypadkach zaażone 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 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  $\geq 8$  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  $\geq 18$  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 ( $\geq 75$  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 ( $\geq 75$  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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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/m<sup>2</sup>/dobę) u myszy i 150 mg/kg/dobę (900 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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**

Bliстер: 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 blisterze  
EU/1/08/462/004 60 tabletek w butelce  
EU/1/08/462/009 30 tabletek w blisterze  
EU/1/08/462/010 100 tabletek w blisterze

## **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 tabletki zawiera 750 mg ranolazyny.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jasnozielona, owalna tabletki 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 ( $\leq 60$  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 przeciwartmicyznych 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 ( $\leq 60$  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 spowodował 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 trójpięścieniowe 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<sub>max</sub> i AUC atorwastatyny stosowanej w dawce 80 mg, odpowiednio, 1,4–1,3-krotnie i zmieniał C<sub>max</sub> 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 przenaśnik 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 wardenklinę, może podlegać zmianom w podobnym stopniu.

Istnieje teoretyczne ryzyko, że leczenie ranolazyną w skojarzeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp 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 przeciwarrytmiczne (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 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 nieznaną:* 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 ( $\geq 75$  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  $\geq 30$ –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 ( $\leq 60$  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.

Okolo 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  $\geq 8$  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  $\geq 18$  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 ( $\geq 75$  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 ( $\geq 75$  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 międzypersonalnym. 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/m<sup>2</sup>/dobę) u myszy i 150 mg/kg/dobę (900 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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**

Blistery: 5 lat  
Butelka: 4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistery 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 blisterze  
EU/1/08/462/006 60 tabletek w butelce  
EU/1/08/462/011 30 tabletek w blisterze  
EU/1/08/462/012 100 tabletek w blisterze

## **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>