

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ralik, 375 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ralik, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ralik, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 375 mg ranolazyny.
Jedna tabletka zawiera 500 mg ranolazyny.
Jedna tabletka zawiera 750 mg ranolazyny.

750 mg tabletki

Substancje pomocnicze: Każda tabletka zawiera 0,045 mg tartrazyny (E 102).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

375 mg tabletki

Jasnoniebieskie, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „375” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary tabletki to długość ($14,9 \pm 0,3$) mm, szerokość ($7,1 \pm 0,3$) mm, wysokość ($6,9 \pm 0,5$) mm.

500 mg tabletki

Jasnoróżowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary tabletki to długość ($16,9 \pm 0,3$) mm, szerokość ($8,5 \pm 0,2$) mm, wysokość ($6,6 \pm 0,5$) mm.

750 mg tabletki

Jasnozielone, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „750” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary tabletki to długość ($20,6 \pm 0,3$) mm, szerokość ($8,4 \pm 0,2$) mm, wysokość ($7,1 \pm 0,5$) mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Dorośli

Zalecana dawka początkowa produktu Ralik 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 Ralik 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): zaleca się ostrożne dobieranie dawki 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 łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2). Produkt Ralik jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt Ralik jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Mała masa ciała

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

Zastoinowa niewydolność krążenia

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ralik u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki Ralik należy połykać w całości. Nie wolno ich kruszyć, dzielić ani żuć. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

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 zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

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

U pacjentów, u których występuje kilka z tych czynników, spodziewane jest dodatkowe zwiększenie ekspozycji na lek. Prawdopodobne jest wystąpienie działań niepożądanych zależnych od dawki. Jeśli produkt Ralik 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 z udziałem 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) konieczność 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 Ralik 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 Ralik nie należy stosować u pacjentów leczonych induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) (patrz punkt 4.5).

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

Barwnik azowy (E 102): ten produkt leczniczy zawiera barwnik azowy (E 102), który może powodować reakcje alergiczne.

Sód: ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ 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, pozakonazol, 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 Ralik u pacjentów leczonych diltiazemem i innymi umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną, flukonazolem). Może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ralik (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 Ralik u pacjentów leczonych inhibitorami glikoproteiny P. Może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ralik (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 Ralik 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%.

Wpływ 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 Ralik może zwiększać stężenie tych leków w osoczu.

Dostępne dane wskazują, że ranolazyna jest słabym inhibitorem CYP2D6. Produkt Ralik, 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 flekainid lub, w mniejszym stopniu, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne) może być zwiększona podczas jednoczesnego stosowania produktu Ralik 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 Ralik i digoksyny zgłaszano 1,5-krotne zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu. Dlatego też należy kontrolować stężenie digoksyny po rozpoczęciu i zakończeniu leczenia produktem Ralik.

Symwastatyna

Metabolizm i klirens symwastatyny są wysoce zależne od CYP3A4. Produkt Ralik 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 do obrotu stwierdzano przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących produkt Ralik i symwastatynę. Należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jakąkolwiek dawkę produktu Ralik.

Atorwastatyna

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

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

Takrolimus, cyklosporyna, syrolimus, ewerolimus

Po podaniu ranolazyny w osoczu pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu, substratu CYP3A4. Podczas jednoczesnego stosowania produktu Ralik i takrolimusu zaleca się kontrolę stężenia takrolimusu we krwi oraz odpowiednie dostosowanie jego dawki. Zalecenie to dotyczy również innych substratów CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. cyklosporyna, syrolimus, 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 Ralik 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 odstępowanie 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 Ralik nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ranolazyna przenika do mleka kobiet. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksikologiczne wykazały, że ranolazyna przenika do mleka u szczurów (dalsze informacje patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Produktu Ralik 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 i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Ralik na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Produkt Ralik może powodować zawroty głowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, stan splątania, nieprawidłową koordynację ruchową i omamy (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 Ralik 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 1 030 pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową, leczonych produktem Ralik.

Poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>		Brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, odwodnienie	HYPONATREMIA	
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Lęk, bezsenność, stan splatania, omamy	Dezorientacja	
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Zawroty głowy, ból głowy	Letarg, omdlenia, niedoczulica, senność, drżenie, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje	Amnezja, obniżony poziom świadomości, utrata świadomości, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia chodu, omamy węchowe	Drgawki kloniczne mięśni
<u>Zaburzenia oka</u>		Niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie		
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>		Zawroty głowy, szumy uszne	Upośledzenie słuchu	
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>		Nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze	Obwodowe uczucie zimna, niedociśnienie ortostatyczne	
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>		Duszność, kaszel, krwawienie z nosa	Uczucie ucisku w gardle	
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Zaparcie, wymioty, nudności	Ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia, dyskomfort w żołądku	Zapalenie trzustki, zapalenie dwunastnicy z nadżerkami, niedoczulica jamy ustnej	
<u>Zaburzenia skóry i tkanki</u>		Świąd, nadmierne pocenie się	Obrzęk naczynioruchowy,	

<u>podskórnej</u>			alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zimne poty, wysypka	
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>		Ból w kończynach, skurcz mięśni, obrzęk stawów, osłabienie siły mięśniowej		
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwimocz, nieprawidłowa barwa moczu	Ostra niewydolność nerek, zatrzymanie moczu	
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>			Zaburzenia erekcji	
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Astenia	Zmęczenie, obrzęk obwodowy		
<u>Badania diagnostyczne</u>		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony skorygowany odstęp QT, zwiększenie liczby płytek krwi lub leukocytów, zmniejszenie masy ciała	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 częstotścią 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 napad niedokrwienności 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 Ralik (częstości po odjęciu częstości w grupie placebo) u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) niż u młodszych pacjentów (< 75 lat): zaparcie (8% w porównaniu do 5%), nudności (6% w porównaniu do 3%), niedociśnienie tętnicze (5% w porównaniu do 1%) i wymioty (4% w porównaniu do 1%).

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

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

Wyniki laboratoryjne

U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych produktem Ralik 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 do obrotu odnotowano przypadki celowego przedawkowania samego produktu Ralik 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 Ralik obserwowano zależne 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 zazębione załamki T. Uważa się, że wpływ ranolazyny na powierzchniowy elektrokardiogram wynika z hamowania szybkiego odkomórkowego 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 Ralik a placebo w zakresie ryzyka śmiertelności z wszystkich przyczyn (względne ryzyko ranolazyny: placebo 0,99), nagłego zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego (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 Ralik na podstawie 7-dniowego monitorowania metodą Holtera nie zaobserwowano żadnego działania proarytmicznego. Obserwowano znacznie mniejszą częstość arytmii u pacjentów leczonych produktem Ralik (80%) w porównaniu do placebo (87%), w tym częstoskurcz komorowy ≥ 8 uderzeń (5% w porównaniu do 8%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu zasadniczym CARISA produkt Ralik 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 Ralik w dawce 750 mg dwa razy na dobę, 1 000 mg dwa razy na dobę lub placebo. Produkt Ralik 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 Ralik spowodował znaczące zmniejszenie liczby napadów bólu dławicowego w skali tygodniowej i konieczność 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 konieczności 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 Ralik stosowano w skojarzeniu z amlodypiną w dawce 10 mg raz na dobę (maksymalna deklarowana dawka). Randomizacją objęto pięciuset sześćdziesięciu pięciu pacjentów, którzy przez tydzień otrzymywali początkową dawkę produktu Ralik 500 mg dwa razy na dobę lub placebo, po którym przez 6 tygodni prowadzono leczenie produktem Ralik 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 Ralik spowodował znaczące zmniejszenie liczby napadów bólu dławicowego w skali tygodniowej ($p = 0,028$) i konieczności doraźnego stosowania krótko działającej nitrogliceryny ($p = 0,014$). Zarówno średnia liczba napadów bólu dławicowego, jak i konieczność 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 Ralik 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 Ralik 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 mięśnia sercowego (względne ryzyko ranolazyna: placebo 0,87) lub częstości występowania udokumentowanych arytmii (3,0% w porównaniu do 3,1%) pomiędzy grupą otrzymującą produkt Ralik, a grupą otrzymującą placebo, gdy lek dodano do standardowego leczenia (obejmującego leki beta-adrenolityczne, antagonistów kanałów wapniowych, azotany, leki przeciwplatekcyjne, leki obniżające stężenie lipidów i inhibitory ACE). U około połowy pacjentów uczestniczących w badaniu MERLIN-TIMI 36 dławica występowała w wywiadzie. Wyniki wykazały czas trwania wysiłku o 31 sekund dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących ranolazynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p = 0,002$). Kwestionariusz Dławicy Piersiowej z Seattle wykazał znamienne działanie w kilku zakresach, w tym częstość występowania dławicy ($p < 0,001$), w porównaniu do pacjentów leczonych placebo.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym produktu Ralik maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) obserwuje się w ciągu 4,5 godziny (mediana). 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 Ralik jest większa niż proporcjonalnie do dawki. W stanie stacjonarnym występowało 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 jest zależny od dawki i maleje wraz ze zwiększeniem dawki. Okres półtrwania po podaniu doustnym 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%.

Szczególne grupy 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.

Zaburzenia 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 łagodnymi,

umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami 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 ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

W analizie farmakokinetyki w populacji u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami (klirens kreatyniny 40 ml/min) oceniono 1,2-krotne zwiększenie ekspozycji na ranolazynę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

U szczurów nie zaobserwowano wpływu na płody w przypadku ekspozycji matek (AUC) na ranolazynę w stężeniach dwukrotnie większych niż spodziewane u ludzi, natomiast obserwowano zmniejszenie

masy ciała i opóźnienie kostnienia u płodów w przypadku ekspozycji 7,5-krotnie większej niż uzyskiwana u ludzi. Nie odnotowano pourodzeniowej śmiertelności potomstwa po ekspozycji 1,3-krotnie większej u karmiących matek niż spodziewana u ludzi natomiast po ekspozycji 3-krotnie większej odnotowano śmiertelność pourodzeniową, z równocześnie potwierdzonym przenikaniem ranolazyny do mleka u szczurów. Nie zaobserwowano działań niepożądanych u noworodków szczurów po ekspozycji w stężeniach podobnych do obserwowanych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń każdej tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna, typ 101

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) Typ A

Hypromeloz

Sodu wodorotlenek

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki dla 375 mg:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Indygotyna, lak (E 132)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Wosk Carnauba

Otoczka tabletki dla 500 mg:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Wosk Carnauba

Otoczka tabletki dla 750 mg:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Błękit brylantowy FCF (E 133)

Tartrazyna (E 102)

Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

375 mg: blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10 lub 15 tabletek w blistrze. Każde pudełko tekturowe zawiera 2, 3, 4, 6 lub 10 blistrów (30, 60 lub 100 tabletek).

500 mg i 750 mg: blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10 tabletek w blistrze. Każde pudełko tekturowe zawiera 3, 6 lub 10 blistrów (30, 60 lub 100 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
Aleja Jana Pawła II 22
00-133 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ralik, 375 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, Pozwolenie nr
Ralik, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, Pozwolenie nr
Ralik, 750 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO