

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ranexa 375 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 375 mg ранолазин (ranolazine).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване
Бледосиня таблетка с овална форма и надпис 375 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Препаратът Ranexa е показан при възрастни като допълнителна терапия за симптоматично лечение на пациенти със стабилна стенокардия, при които заболяването е неадекватно контролирано или е налице непоносимост към антистенокардните средства от първа линия (като бета-блокери и/или калциевите антагонисти).

4.2 Дозировка и начин на приложение

На пациентите трябва да бъдат предоставени листовката на Ranexa и предупредителната карта за пациента; те трябва да бъдат инструктирани да представят тази карта и лекарствения списък на своя медицинския специалист при всяко посещение.

Дозировка

Ranexa се предлага като таблетки с удължено освобождаване от 375 mg, 500 mg и 750 mg.

Възрастни: Препоръчаната начална доза Ranexa е 375 mg два пъти дневно. След 2–4 седмици дозата трябва да се увеличи до 500 mg два пъти дневно, като според повлияването на пациента може допълнително да се увеличи до препоръчвана максимална доза от 750 mg два пъти дневно (вж. точка 5.1).

Ако пациентът преживее свързани с лечението нежелани събития (напр. световъртеж, гадене или повръщане), може да е необходимо намаляване на дозата на Ranexa до 500 mg или 375 mg два пъти дневно. Ако след намаляване на дозата симптомите не отзвучат, лечението трябва да се прекъсне.

Едновременно лечение с инхибитори на СYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp): При пациенти, лекувани с умерени СYP3A4 инхибитори (напр. дилтиазем, флуконазол, еритромицин) или P-gp инхибитори (напр. верапамил, циклоспорин), се препоръчва внимателно титриране на дозата (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременното приложение с мощни СYP3A4 инхибитори е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5).

Увредена бъбречна функция: При пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция се препоръчва внимателно титриране на дозата (креатининов клирънс 30–80 ml/min) (вж. точки

4.4, 4.8 и 5.2). Препаратът Rapexa е противопоказан при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Увредена чернодробна функция: При пациенти с леко увредена чернодробна функция се препоръчва внимателно титриране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Препаратът Rapexa е противопоказан при пациенти с умерено до тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.3 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст: Дозата трябва да се титрира с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). При пациентите в старческа възраст може да се наблюдава експозиция към повишени нива на ранолазин поради свързано с възрастта намаляване на бъбречната функция (вж. точка 5.2). Честотата на нежеланите събития е по-висока при пациентите в старческа възраст (вж. точка 4.8).

Ниско тегло: Честотата на нежеланите събития е по-висока при пациенти с ниско тегло (≤ 60 kg). Дозата трябва да се титрира с повишено внимание при пациенти с ниско тегло (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН): Титрирането на дозата трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти с умерена до тежка ЗСН (клас III–IV на NYHA) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rapexa при деца под 18-годишна възраст не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Rapexa трябва да се поглъщат цели, без да се мачкат, чупят или дъвчат. Могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в . точка 6.1.

Тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Умерено или тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол, HIV-протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) (вж. точки 4.2 и 4.5).

Едновременно приложение с антиаритмични средства от клас Ia (напр. хинидин) или клас III (напр. дофетилид, соталол), различни от амиодарон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ранолазин трябва да се предписва или неговата доза да се увеличава с повишено внимание при пациенти, при които се очаква да настъпи експозиция към повишени нива при:

- Едновременното приложение с умерени СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.2 и 4.5).
- Едновременното приложение с P-гр инхибитори (вж. точки 4.2 и 4.5).
- Леко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 5.2).
- Леко до умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30–80 ml/min) (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти в напреднала възраст (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти с ниско тегло (≤ 60 kg) (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти с умерена до тежка ЗСН (клас III–IV на NYHA) (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с комбинация от тези фактори се очаква допълнително увеличаване на експозицията към препарата. Възможно е да се появят зависими от дозата нежелани реакции. Когато Rapexa се използва при пациенти с комбинация от няколко от тези фактори, проследяването за нежелани събития трябва да бъде често, дозата трябва да се намали и лечението да се прекъсне, ако е необходимо.

Рискът от повишена експозиция към препарата в тези различни подгрупи, водеща до появяване на нежелани събития, е по-висок при пациенти с липсваща активност на CYP2D6 (бавни метаболитатори), отколкото при лица с метаболитиращ капацитет на CYP2D6 (бързи метаболитатори) (вж. точка 5.2). Горепосочените предпазни мерки се базират на риска при един пациент-бавен метаболитатор по отношение на CYP2D6 и са необходими, когато статусът във връзка с CYP2D6 е неуточнен. При пациенти със статус на бързи метаболитатори по отношение на CYP2D6 има по-малка нужда от предпазни мерки. Ако статусът на пациента по отношение на CYP2D6 е бил определен (напр. чрез генотипизация) или е известно от по-рано, че е бърз метаболитатор, Rapexa може да се използва с повишено внимание при такива пациенти, когато при тях се наблюдава комбинация от няколко от горепосочените фактори на риска.

Удължаване на QT-интервала: Анализ на популационна основа на комбинирани данни от пациенти и здрави доброволци демонстрира, че наклонът на кривата на зависимостта плазмена концентрация-QTc се изчислява на 2,4 msec на 1 000 ng/ml, което е приблизително равно на увеличение от 2- до 7-msec в рамките на диапазона на плазмената концентрация на ранолазин за дози от 500 до 1 000 mg два пъти дневно. По тази причина с повишено внимание трябва да се лекуват пациенти с анамнеза за вроден синдром на удължен QT-интервал или фамилна анамнеза за наличие на синдром на удължен QT-интервал, както и пациенти с установено придобито удължение на QT-интервала и пациенти, лекувани с лекарства, влияещи върху QTc интервала (вж. също точка 4.5).

Взаимодействия лекарство-лекарство: Очаква се едновременното приложение с индуктори на CYP3A4 да доведе до липса на ефикасност. Rapexa не трябва да се използва при пациенти на лечение с индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион) (вж. точка 4.5).

Увредена бъбречна функция: С възрастта бъбречната функция намалява и затова по време на лечение с ранолазин е важно тя да се проследява през определени периоди (вж. точка 4.2, 4.3, 4.8 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ранолазин

CYP3A4 или P-gp инхибитори: Ранолазин е субстрат на цитохром CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 повишават плазмените концентрации на ранолазин. С повишените плазмени концентрации може също да се увеличи вероятността за появяване на зависими от дозата нежелани събития (напр. гадене, световъртеж). Едновременното лечение с кетоназол 200 mg два пъти дневно увеличава AUC на ранолазин 3,0 до 3,9 пъти по време на терапия с ранолазин. Едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоназол, вориконазол, посаконазол, HIV-протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) е противопоказано (вж. точка 4.3). Сокът от грейпфрут също е мощен CYP3A4 инхибитор.

Дилтиазем (180 до 360 mg веднъж дневно) – умерено мощен CYP3A4 инхибитор – води до зависимо от дозата увеличение от 1,5 до 2,4 пъти на средните концентрации на ранолазин в равновесно състояние (steady-state). При пациенти на лечение с дилтиазем и други умерено мощни CYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин, флуконазол) се препоръчва внимателно

титриране на дозата на Ranexa. Може да е необходимо низходящо титриране на Ranexa (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ranolazine е субстрат на P-гр. Инхибиторите на P-гр (напр. циклоспорин, верапамил) повишават плазмените нива на ранолазин. Верапамил (120 mg три пъти дневно) увеличава 2,2 пъти концентрациите в равновесно състояние (steady-state) на ранолазин. При пациенти на лечение с P-гр инхибитори се препоръчва внимателно титриране на дозата на Ranexa. Може да е необходимо низходящо титриране на Ranexa (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индуктори на CYP3A4: Рифампицин (600 mg веднъж дневно) намалява концентрациите на ранолазин в равновесно състояние (steady-state) с приблизително 95%. Започване на лечение с Ranexa трябва да се избягва по време на приложение на индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион) (вж. точка 4.4).

CYP2D6 инхибитори: Ранолазин се метаболизира частично от CYP2D6; затова инхибиторите на този ензим могат да увеличат плазмените концентрации на ранолазин. В доза от 20 mg веднъж дневно мощният CYP2D6 инхибитор пароксетин увеличава плазмените концентрации в равновесно състояние (steady-state) на ранолазин по 1 000 mg два пъти дневно средно 1,2 пъти. Не е необходима корекция на дозата. На ниво на дозата 500 mg два пъти дневно едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP2D6 би могло да доведе до увеличение на AUC на ранолазин с около 62%.

Ефекти на ранолазин върху други лекарствени продукти

Ранолазин е умерен до мощен инхибитор на P-гр и слаб инхибитор на CYP3A4, като може да увеличи плазмените концентрации на субстратите на P-гр или CYP3A4. Може да се увеличи тъканното разпределение на лекарства, които се транспортират от P-гр.

Може да се наложи коригиране на дозата на CYP3A4 чувствителни субстрати (напр. симвастатин, ловастатин) и CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен обхват (напр. циклоспорин, такролимус, сиролimus, еверолимус), тъй като Ranexa може да повиши плазмените концентрации на тези лекарства.

Наличните данни внушават, че ранолазин е слаб инхибитор на CYP2D6. При приложение на Ранекса 750 mg два пъти дневно плазмената концентрация на метопролол се увеличава 1,8 пъти. По тази причина експозицията към метопролол или субстрати на CYP2D6 (напр. пропafenон или флекаинид, или в по-малка степен трициклични антидепресанти и антипсихотични средства) може да се увеличи по време на едновременно приложение с Ranexa, като може да са необходими по-ниски дози на тези лекарствени продукти.

Потенциалът за инхибиция на CYP2B6 не е оценен. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение със субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион, ефавиренц, циклофосфамид).

Дигоксин: При едновременно приложение на Ranexa и дигоксин се съобщава за увеличаване на плазмените концентрации на дигоксин със средно 1,5 пъти. По тази причина нивата на дигоксина трябва да се изследват след започване и спиране на лечение с Ranexa.

Симвастатин: Метаболизмът и клирънсът на симвастатин са силно зависими от CYP3A4. Ranexa 1 000 mg два пъти дневно увеличава плазмените концентрации на симвастатинов лактон и симвастатинова киселина около 2 пъти. Рабдомиолиза е свързана с високи дози симвастатин и при постмаркетинговият опит са наблюдавани случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи Ranexa и симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg веднъж дневно, при пациенти приемащи Ranexa в каквато и да е дозировка.

Аторвастатин: Rapexa 1 000 mg два пъти дневно повишава C_{max} и AUC на аторвастатин 80 mg веднъж дневно съответно с 1,4 и 1,3 пъти и променя C_{max} и AUC на метаболитите на аторвастатин по-малко от 35%. При приложение на Rapexa може да се обмисли ограничаване на дозата на аторвастатин и подходящо клинично проследяване.

При приложение на Rapexa може да се обмисли ограничаване на дозата на други статини, метаболизиращи от CYP3A4 (напр. ловастатин).

Такролимус, циклоспорин, сиролимус, еверолимус: Увеличените плазмени концентрации на такролимус, CYP3A4 субстрат, са наблюдавани при пациенти след приложение на ранолазин. Препоръчително е проследяване на кръвните нива на такролимус, при едновременно приложение с Rapexa, както и съответно коригиране на дозата на такролимус. Това също се препоръчва за други CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен обхват (напр. циклоспорин, сиролимус, еверолимус).

Лекарства, транспортирани чрез транспортер-2 на органични катиони (ОКТ2): Плазмената експозиция на метформин (1 000 mg два пъти дневно) се увеличава с 1,4 и 1,8 пъти при лица със захарен диабет тип 2, когато се прилага едновременно съответно с Rapexa 500 mg и 1 000 mg два пъти дневно. Експозицията на други ОКТ2 субстрати, включително, но не ограничени до пиндолол и вереницин, може да се повлияе до подобна степен.

Съществува теоретичен риск едновременното лечение с ранолазин и други лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала, да поражда фармакодинамично взаимодействие и да увеличава възможния риск от камерни аритмии. Примерите за такива лекарства включват определени антихистаминови средства (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин), определени антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид), еритромицин и трициклически антидепресанти (напр. имипрамин, доксефин, амитриптилин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност: Няма достатъчно данни за употребата на ранолазин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността и ембрионалното/феталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Rapexa не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене: Не е известно дали ранолазин се екскретира в кърмата. Екскрецията на ранолазин в кърмата не е проучвана при животни. Rapexa не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет: Проучвания за репродуктивност при животни не показват нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на ранолазин върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Rapexa върху способността за шофиране и работа с машини. Rapexa може да причини замаяност, замъглено виждане, диплопия, обърканост, нарушена координация, халюцинации (вж. точка 4.8), което може да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции при пациенти, получаващи Rapexa, по принцип са леки до умерени по тежест и често се развиват в рамките на първите 2 седмици от лечението. Съобщавани са по време на фаза 3 на програмата за клинично развитие, включваща общо 1 030 пациенти с хронична стенокардия, лекувани с Rapexa.

Нежеланите събития, за които се смята, че поне отчасти е възможно да са свързани с лечението, са изброени по-долу по телесни системи, органен клас и абсолютна честота. По честота се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, намален апетит, дехидратация.

Редки: хипонатриемия.

Психични нарушения

Нечести: тревожност, безсъние, състояние на обърканост, халюцинация.

Редки: дезориентация.

Нарушения на нервната система

Чести: световъртеж, главоболие.

Нечести: летаргия, синкоп, хипоестезия, сомнолентност, тремор, постурална замаяност, парестезия.

Редки: амнезия, подтиснато съзнание, загуба на съзнание, нарушена координация, нарушение в походката, паросмия.

Нарушения на очите

Нечести: замъглено виждане, нарушено зрение, диплопия.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго, тинитус.

Редки: нарушен слух.

Съдови нарушения

Нечести: горещи вълни, хипотония.

Редки: студенина в периферията, ортостатична хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, кашлица, епистаксис.

Редки: чувство за стягане в гърлото.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: запек, повръщане, гадене.

Нечести: коремни болки, сухост в устата, диспепсия, газове, стомашен дискомфорт.

Редки: панкреатит, ерозивен дуоденит, орална хипоестезия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: пруритус, хиперхидроза.

Редки: ангиоедем, алергичен дерматит, уртикария, студена пот, обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: болки в крайниците, мускулни крампи, ставни отоци, мускулна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: дизурия, хематурия, хроматурия.

Редки: остра бъбречна недостатъчност, задръжка на урина.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: еректилна дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения.

Нечести: умора, периферен едем.

Изследвания

Нечести: увеличен кръвен креатинин, увеличена кръвна урея, удължаване на коригирания QT интервал, увеличен брой на тромбоцитите или левкоцитите, намалено тегло.

Редки: повишени стойности на чернодробните ензими.

Профилът на нежеланите събития по принцип е сходен в проучването MERLIN-TIMI 36. В това дългосрочно проучване е докладвана и остра бъбречна недостатъчност с честота, по-ниска от 1%, при пациенти на плацебо и при лекувани с ранолазин. Оценките при пациенти, които могат да се разглеждат като изложени на по-висок риск от нежелани събития, когато са на лечение с други антистенокардни лекарствени продукти, напр. пациенти с диабет, сърдечна недостатъчност от клас I и II или обструктивна болест на въздушните пътища, потвърждават, че тези състояния не са свързани с увеличаване на честотата на нежеланите събития от клинично значение.

Наблюдава се повишена честота на нежелани събития сред пациентите, лекувани с ранолазин в изпитването RIVER-PCI (вж. точка 5.1), при което на пациентите с непълна реваскуларизация след перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention, PCI) се прилага ранолазин до 1 000 mg два пъти дневно или плацебо за приблизително 70 седмици. В това проучване е налице по-висока честота на съобщаване на застойна сърдечна недостатъчност в групата на ранолазин (2,2% спрямо 1,0% при плацебо). Също така, преходни исхемични атаки се изявяват по-често при пациенти, лекувани с ранолазин 1 000 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо (съответно 1,0% спрямо 0,2%); честотата на инсулт между двете групи на лечение обаче е сходна (ранолазин 1,7% спрямо плацебо 1,5%).

Пациенти в старческа възраст, с увредена бъбречна функция и ниско тегло: По принцип нежелани събития се появяват по-често при пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречно увреждане; видът на нежеланите събития при тези подгрупи обаче е сходен с наблюдаваните в общото население. От най-често съобщаваните, следните събития се появяват по-често при лечение с Ranexa (честоти с корекция за плацебо) при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години), отколкото при по-млади пациенти (< 75 години): запек (8% с/у 5%), гадене (6% с/у 3%), хипотония (5% с/у 1%) и повръщане (4% с/у 1%).

Най-често съобщаваните нежелани събития с плацебо-коригирани честоти при пациенти с леко или умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 30 -80 ml/min) в сравнение с тези с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min) включват: запек (8% с/у 4%), световъртеж (7% с/у 5%) и гадене (4% с/у 2%).

По принцип видът и честотата на нежеланите събития, съобщени при пациенти с ниско телесно тегло (≤ 60 kg), са сходни на тези при пациенти с по-високо тегло (> 60 kg); честотите на следните чести нежелани събития с корекция за плацебо обаче са по-високи при пациенти с ниско телесно тегло, отколкото при по-тежки пациенти: гадене (14% с/у 2%), повръщане (6% с/у 1%) и хипотония (4% с/у 2%).

Лабораторни резултати: При здрави лица и при пациенти на лечение с Ranexa е наблюдавано леко и без клинично значение обратимо повишение на стойностите на серумния креатинин. Не се наблюдава свързана с тази находка бъбречна токсичност. В едно проучване на бъбречната функция при здрави доброволци се установява намаляване на креатининовия клирънс без промяна на скоростта на гломеруларната филтрация, което съответства на инхибиция на реналната тубулна секреция на креатинина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В едно проучване за поносимост към високи перорални дози при пациенти със стенокардия честотата на световъртежа, гаденето и повръщането се увеличава по зависим от дозата начин. В допълнение към тези нежелани събития, в едно проучване на предозирането по интравенозен път при здрави доброволци са наблюдавани диплопия, летаргия и синкоп. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследяван отблизо и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Приблизително 62% от циркулиращия ранолозин е свързан с плазмени протеини и по тази причина е малко вероятно постигането на пълен клирънс чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други сърдечни препарати, АТС код: C01EB18

Механизъм на действие: До голяма степен механизмът на действие на ранолозин е неизвестен. Ранолозин може да има известни антистенокардни ефекти чрез инхибиране на късния ток на натрия в сърдечните клетки. Това намалява вътреклетъчното натрупване на натрий и следователно понижава вътреклетъчното свръхнатоварване с калций. Счита се, че чрез своето действие за намаляване на късния ток на натрия ранолозин редуцира тези вътреклетъчни йонни дисбаланси по време на исхемия. Очаква се тази редукция на клетъчното свръхнатоварване с калций да подобри миокардната релаксация и по този начин да намали левокамерната диастолна ригидност. Клинични доказателства за инхибиране на късния ток на натрия от ранолозин се установяват в лицето на значително скъсяване на QTc интервала и подобряване на диастолната релаксация в едно проучване без заслепяване при 5 пациенти със синдрома на удължения QT-интервал (LQT3 с генната мутация SCN5A ΔKРQ).

Тези ефекти не зависят от промени на сърдечната честота, кръвното налягане или вазодилатацията.

Фармакодинамични ефекти

Хемодинамични ефекти: При пациенти, лекувани в контролирани проучвания или само с ранолозин, или с последния в комбинация с други антистенокардни лекарствени продукти, е наблюдавано минимално намаляване на средната стойност на сърдечната честота (< 2 удара в минута) и на средната стойност на систолното кръвно налягане (< 3 mm Hg).

Електрокардиографски ефекти: Свързано с дозата и плазмената концентрация увеличаване на QTc интервала (около 6 msec при 1 000 mg два пъти дневно), редукции на амплитудата на Т вълната и в някои случаи назъбени Т вълни са наблюдавани при пациенти, лекувани с Ranexa. Смята се, че тези ефекти на ранолозин върху повърхностната електрокардиограма се получават в резултат на потискане на бързия изправящ ток на калия, което удължава камерния акционен потенциал и от инхибиране на късния ток на натрия, което скъсява камерния акционен потенциал. Един популационен анализ на комбинирани данни от 1 308 пациенти и здрави доброволци демонстрира средно увеличение на QTc от базисната стойност с 2,4 msec на 1 000 ng/ml плазмена концентрация на ранолозин. Тази стойност съответства на данни от клинични проучвания за целите на регистрацията, в които след дози от 500 и 750 mg два пъти дневно QTcF (корекция на Fridericia) се променя от базисната стойност със средно съответно 1,9 и 4,9 msec. Наклонът е по-голям при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

В едно голямо проучване на крайните резултати (MERLIN-TIMI 36) при 6 560 пациенти с остър коронарен синдром вследствие на нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST елевация (UA/NSTEMI ACS) няма разлика между Rapexa и плацебо по отношение на риска от обща смъртност (относителен риск ранолазин:плацебо 0,99), внезапна сърдечна смърт (относителен риск ранолазин:плацебо 0,87) или честотата на симптоматични документирани аритмии (3,0% срещу 3,1%).

Не са наблюдавани проаритмични ефекти при 3 162 пациенти, лекувани с Rapexa на базата на 7-дневен Holter мониторинг в проучването MERLIN-TIMI 36. Установява се значително по-ниска заболяемост от аритмии при пациенти, лекувани с Rapexa (80%), в сравнение с плацебо (87%), включително камерна тахикардия ≥ 8 удара (5% в сравнение с 8%).

Клинична ефикасност и безопасност: Клинични проучвания са демонстрирали ефикасността и безопасността на Rapexa за лечение на пациенти с хронична стенокардия, когато е прилаган самостоятелно или когато ползата от други антистенокардни лекарствени продукти е субоптимална.

В основното проучване за целите на регистрацията CARISA препаратът Rapexa е добавен към лечение с атенолол 50 mg веднъж дневно, амлодипин 5 mg веднъж дневно или дилтиазем 180 mg веднъж дневно. Осемстотин двадесет и трима пациенти (23% жени) са рандомизирани за подлагане на 12-седмично лечение с Rapexa 750 mg два пъти дневно, 1 000 mg два пъти дневно или плацебо. И при двете дози, Rapexa показва по-голяма ефикасност от плацебо за удължаване на времето за физическо натоварване при най-ниска концентрация на 12-тата седмица и за двете проучвани дози, когато се използва като добавъчна терапия. Не съществува обаче разлика по отношение на продължителността на физическото натоварване между двете дози (24 секунди в сравнение с плацебо; $p \leq 0.03$)

Rapexa води до значимо намаляване на броя на стенокардните пристъпи за седмица и на консумацията на бързодействащ нитроглицерин в сравнение с плацебо. По време на лечението не се развива привикване към ранолазин, а след рязко спиране на приема не се наблюдава ребаунд ефект на увеличаване на стенокардните пристъпи. При жените подобряването на продължителността на физическото натоварване е около 33% от това при мъжете при ниво на дозата от 1 000 mg два пъти дневно. Мъжете и жените обаче имат сходно намаляване на честотата на стенокардните пристъпи и на консумацията на нитроглицерин. Като се имат предвид зависимите от дозата нежелани реакции и сходната ефикасност при 750 и 1 000 mg два пъти дневно, се препоръчва максимална доза от 750 mg два пъти дневно.

Във второ проучване – ERICA – Rapexa е добавен към лечение с амлодипин 10 mg веднъж дневно (максималната разрешена доза). Петстотин шестдесет и пет пациенти са рандомизирани да получават начална доза Rapexa 500 mg два пъти дневно или плацебо за 1 седмица, последвано от 6-седмично лечение с Rapexa 1 000 mg два пъти дневно или плацебо, в допълнение към едновременно лечение с амлодипин 10 mg веднъж дневно. В допълнение 45% от популацията на проучването също получава дългодействащи нитрати. Rapexa води до значимо намаляване на броя на стенокардните пристъпи на седмица ($p = 0,028$) и на консумацията на бързодействащ нитроглицерин ($p = 0,014$) в сравнение с плацебо. Както средният брой на стенокардните пристъпи, така и броят на консумираните таблетки нитроглицерин намалява с приблизително един/а на седмица.

В основното проучване за установяване на дозата – MARISA – ранолазин е използван като монотерапия. Сто деветдесет и един пациенти са рандомизирани за лечение с Rapexa 500 mg два пъти дневно, 1 000 mg два пъти дневно и съответно плацебо, всяко лечение по 1 седмица с кръстосан дизайн. Rapexa значително превъзхожда плацебо по отношение на удължаването на времето за физическо натоварване, времето до стенокарден пристъп и времето до депресия на ST сегмента с 1 mm, при всички проучени дози, с наблюдавана зависимост доза-отговор. Подобряването на продължителността на физическото натоварване е статистически значимо в

сравнение с плацебо при всичките три дози на ранолазин, от 24 секунди при 500 mg два пъти дневно до 46 секунди при 1500 mg два пъти дневно, като показва свързано с дозата повлияване. В това проучване физическото натоварване е с най-голяма продължителност в групата с 1 500 mg; появява се обаче диспропорционално увеличение на нежеланите реакции и дозата от 1 500 mg не е проучвана по-нататък.

В едно голямо проучване на крайните резултати (MERLIN-TIMI 36) при 6 560 пациенти с ОКС с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST елевация не се наблюдава разлика в риска от обща смъртност (относителен риск ранолазин:плацебо 0,99), внезапна сърдечна смърт (относителен риск ранолазин:плацебо 0,87) или в честотата на симптоматичните документирани аритмии (3,0% с/у 3,1%) между Ranexa и плацебо след добавяне към стандартното медикаментозно лечение (включващо бета-блокери, блокери на калциевите канали, нитрати, антитромбоцитни средства, липидопонижаващи лекарствени продукти и АСЕ-инхибитори). Приблизително половината от пациентите в MERLIN-TIMI 36 имат анамнеза за стенокардия. Резултатите показват, че продължителността на физическото натоварване е с 31 секунди по-голяма при пациентите на ранолазин в сравнение с тези на плацебо ($p = 0,002$). Сиатълският въпросник за стенокардията показва значими ефекти в няколко измерения, включително при честотата на стенокардните пристъпи ($p < 0,001$), в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

В контролираните клинични проучвания е включен малък брой участници, принадлежащи към бялата раса; затова не може да бъде направено заключение относно ефекта и безопасността при другите раси.

В изпитване (RIVER-PCI) фаза 3, двойносляпо, плацебо-контролирано, зависещо от определени събития при 2 604 пациенти на възраст ≥ 18 години с анамнеза за хронична стенокардия и непълна реваascularизация след перкутанна коронарна интервенция (PCI), дозата се увеличава до 1 000 mg два пъти дневно (дозировка, която не е одобрена в настоящата КХП). Не се наблюдават значими разлики в съставната първична крайна точка (време до изява на реваascularизация поради исхемия или на хоспитализация поради исхемия без реваascularизация) в групата на ранолазин (26,2%) спрямо групата на плацебо (28,3%), съотношение на риска 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Рискът от обща смъртност, сърдечносъдова смъртност или голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE) и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност е сходен между групите на лечение в общата популация. MACE обаче се съобщават по-често при пациенти ≥ 75 години, лекувани с ранолазин в сравнение с плацебо (съответно 17,0% спрямо 11,3%). Освен това е налице числено увеличение в общата смъртност при пациенти ≥ 75 години (9,2% спрямо 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Максимални плазмени концентрации (C_{max}) обикновено се наблюдават 2 до 6 часа след перорално приложение на Ranexa. Равновесно състояние (steady state) обикновено се постига в рамките на 3 дни при дозиране два пъти дневно.

Резорбция: Средната абсолютна бионаличност на ранолазин след перорално приложение на ранолазин таблетки с незабавно освобождаване е в границите 35–50% с голяма интериндивидуална вариабилност. Експозицията към Ranexa се увеличава повече, отколкото пропорционално на дозата. С увеличаване на дозата от 500 mg на 1 000 mg два пъти дневно се наблюдава 2,5 до 3-кратно увеличаване на AUC в равновесно състояние (steady-state). В едно фармакокинетично проучване върху здрави доброволци C_{max} в равновесно състояние (steady-state) е средно приблизително 1 770 (SD 1040) ng/ml, а AUC_{0-12} в равновесно състояние (steady-state) е средно 13 700 (SD 8290) ng x h/ml, след доза от 500 mg два пъти дневно. Храната не влияе върху скоростта и степента на резорбция на ранолазин.

Разпределение: Приблизително 62% от количеството ранолазин се свързва с плазмените протеини, главно с алфа-1 кисел гликопротеин и слабо с албумин. Средният обем на разпределение (V_{ss}) в равновесно състояние (steady-state) е около 180 l.

Елиминиране: Ранолазин се елиминира главно по метаболитен път. По-малко от 5% от дозата се екскретира непроменена в урината и изпражненията. След перорално приложение на еднократна доза от 500 mg [^{14}C]-ранолазин на здрави лица, 73% от радиоактивността показва аналитичен добив в урината, а 25% в изпражненията.

Клирънсът на ранолазин е зависим от дозата, намалява с увеличаване на дозата. Полуживотът на елиминиране е около 2-3 часа след интравенозно приложение. Терминалният полуживот в равновесно състояние (steady state) след перорално приложение на ранолазин е около 7 часа поради ограниченото от скоростта на абсорбция елиминиране.

Биотрансформация: Ранолазин бива подложен на бърз и пълен метаболизъм. При здрави млади пълнолетни лица ранолазин отговаря за приблизително 13% от радиоактивността в плазмата след еднократна перорална доза от 500 mg [^{14}C]-ранолазин. Голям брой метаболити са идентифицирани в човешка плазма (47 метаболита), урина (> 100 метаболита) и изпражнения (25 метаболита). Идентифицирани са 14 първостепенни пътя, от които най-важни са О-деметирирането и N-деалкилирането. *In vitro* проучвания с използване на човешки чернодробни микросоми показват, че ранолазин се метаболизира главно от CYP3A4, но също и от CYP2D6. При 500 mg два пъти дневно лицата с липсваща CYP2D6 активност (бавни метаболитатори) имат 62% по-висока AUC, отколкото лицата с наличие на метаболитиращ капацитет на CYP2D6 (бързи метаболитатори). Кореспондиращата разлика при 1 000 mg два пъти дневно е 25%.

Специални популации

Влиянието на различни фактори върху фармакокинетиката на ранолазин е анализирано в една фармакокинетична оценка на популационно ниво при 928 пациенти със стенокардия и при здрави лица.

Ефекти на пола: Полът няма ефект от клинично значение върху фармакокинетичните параметри.

Пациенти в напреднала възраст: Сама по себе си възрастта няма ефект от клинично значение върху фармакокинетичните параметри. При пациентите в напреднала възраст обаче може да се наблюдава увеличена експозиция към ранолазин поради свързано с възрастта намаляване на бъбречната функция.

Телесно тегло: Изчислено е, че експозицията при пациенти с тегло 40 kg е 1,4 пъти по-висока в сравнение с пациенти с тегло 70 kg.

ХСН: Изчислява се, че при ХСН от клас III и IV по NYHA има около 1,3 пъти по-високи плазмени концентрации.

Увредена бъбречна функция: В едно проучване за оценка на влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на ранолазин, AUC на последния е средно от 1,7 до 2 пъти по-висока при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съществува голяма интериндивидуална вариабилност по отношение на AUC при пациенти с увредена бъбречна функция. AUC на метаболитите се увеличава с намаляването на бъбречната функция. AUC на един фармакологично активен метаболит на ранолазин е увеличена 5 пъти при пациенти с тежко увредена бъбречна функция.

Във фармакокинетичния анализ на популационна основа се изчислява наличие на увеличение от 1,2 пъти на експозицията към ранолазин при пациенти с умерено увреждане (креатининов

клирънс 40 ml/min). При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 10–30 ml/min) се изчислява увеличение от 1,3 до 1,8 пъти на експозицията към ранолазин.

Не е оценено влиянието на диализата върху фармакокинетиката на ранолазин.

Увредена чернодробна функция: Фармакокинетиката на ранолазин е оценена при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция. Няма данни за пациенти с тежко увредена чернодробна функция. AUC на ранолазин остава непроменена при пациенти с леко увредена чернодробна функция, но се увеличава 1,8 пъти при пациенти с умерено увреждане. Удължаването на QT е по-изразено при тези пациенти.

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри на ранолазин не са проучвани в педиатрични популации (< 18 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ненаблюдавани в клинични проучвания, но установени при животни нежелани реакции при нива, близки до клиничната експозиция, са, както следва: Ранолазин се свързва с конвулсии и увеличена смъртност при плъхове и кучета при плазмени концентрации, приблизително 3 пъти по-високи, отколкото предложената максимална клинична доза.

Проучвания за хронична токсичност при плъхове показват, че лечението е свързано с промени в надбъбреците при експозиции, малко по-високи от наблюдаваните при клинични пациенти. Този ефект е свързан с повишени плазмени концентрации на холестерола. При хора не се установяват подобни промени. При хора не се установява ефект върху адренокортикалната ос.

Не се наблюдава значимо увеличение на заболяемостта от какъвто и да е вид тумори в дългосрочни проучвания за канцерогенност при дози ранолазин до 50 mg/kg/ден (150 mg/m²/ден) при мишки и 150 mg/kg/ден (900 mg/m²/ден) при плъхове. Тези дози са еквивалентни съответно на дози 0,1 и 0,8 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза от 2 грама при човека на база mg/m² и представляват максимално поносимите дози при тези видове.

Признаци на ембрионална и майчина токсичност, но не и на тератогенност, са наблюдавани при дози на ранолазин до 400 mg/kg/ден (2 400 mg/m²/ден) при плъхове и 150 mg/kg/ден (1 800 mg/m²/ден) при зайци. Тези дози представляват съответно 2,7 и 2 пъти максималната препоръчвана доза при човека.

Проучвания при животни, не показват директни или индиректни вредни ефекти на ранолазин върху фертилитета на мъжките и женските.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества за всички таблетки ранолазин с удължено освобождаване:

Карнаубски восък
Хипромелоза
Магнезиев стеарат
Кополимер метакрилова киселина-етил акрилат (1:1)
Микрокристална целулоза
Натриев хидроксид
Титаниев диоксид

Допълнителни помощни вещества за таблетката от 375 mg:

МакроголПолисорбат 80

Синьо № 2/индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опаковка блистер: 5 години

Опаковка бутилка: 4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/алуминиеви блистери по 15 или 20 таблетки на блистерна карта. Всяка опаковка съдържа 2, 3 или 5 блистерни карти (30, 60 или 100 таблетки) или една HDPE бутилка съдържа 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/462/001 60 таблетки в блистерна опаковка

EU/1/08/462/002 60 таблетки в бутилка

EU/1/08/462/007 30 таблетки в блистерна опаковка

EU/1/08/462/008 100 таблетки в блистерна опаковка

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 09 юли 2008 г.

Дата на последно подновяване: 06 март 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rapexa 500 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg ранолазин (ranolazine).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване
Светлооранжева таблетка с овална форма и надпис 500 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Препаратът Rapexa е показан при възрастни като допълнителна терапия за симптоматично лечение на пациенти със стабилна стенокардия, при които заболяването е неадекватно контролирано или е налице непоносимост към антистенокардните средства от първа линия (като бета-блокери и/или калциевите антагонисти).

4.2 Дозировка и начин на приложение

На пациентите трябва да бъдат предоставени листовката на Rapexa и предупредителната карта за пациента; те трябва да бъдат инструктирани да представят тази карта и лекарствения списък на своя медицинския специалист при всяко посещение.

Дозировка

Rapexa се предлага като таблетки с удължено освобождаване от 375 mg, 500 mg и 750 mg.

Възрастни: Препоръчаната начална доза Rapexa е 375 mg два пъти дневно. След 2–4 седмици дозата трябва да се увеличи до 500 mg два пъти дневно, като според повлияването на пациента може допълнително да се увеличи до препоръчвана максимална доза от 750 mg два пъти дневно (вж. Точка 5.1).

Ако пациентът преживее свързани с лечението нежелани събития (напр. Световъртеж, гадене или повръщане), може да е необходимо намаляване на дозата на Rapexa до 500 mg или 375 mg два пъти дневно. Ако след намаляване на дозата симптомите не отзвучат, лечението трябва да се прекъсне.

Едновременно лечение с инхибитори на СУР3А4 и Р-гликопротеина (Р-gp): При пациенти, лекувани с умерени СУР3А4 инхибитори (напр. Дилтиазем, флуконазол, еритромицин) или Р-gp инхибитори (напр. Верапамил, циклоспорин), се препоръчва внимателно титриране на дозата (вж. Точки 4.4 и 4.5).

Едновременното приложение с мощни СУР3А4 инхибитори е противопоказано (вж. Точки 4.3 и 4.5).

Увредена бъбречна функция: При пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция се препоръчва внимателно титриране на дозата (креатининов клирънс 30–80 ml/min) (вж. Точки

4.4, 4.8 и 5.2). Препаратът Rapexa е противопоказан при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. Точки 4.3 и 5.2).

Увредена чернодробна функция: При пациенти с леко увредена чернодробна функция се препоръчва внимателно титриране на дозата (вж. Точки 4.4 и 5.2). Препаратът Rapexa е противопоказан при пациенти с умерено до тежко увредена чернодробна функция (вж. Точки 4.3 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст: Дозата трябва да се титрира с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. Точка 4.4). При пациентите в старческа възраст може да се наблюдава експозиция към повишени нива на ранолозин поради свързано с възрастта намаляване на бъбречната функция (вж. Точка 5.2). Честотата на нежеланите събития е по-висока при пациентите в старческа възраст (вж. Точка 4.8).

Ниско тегло: Честотата на нежеланите събития е по-висока при пациенти с ниско тегло (≤ 60 kg). Дозата трябва да се титрира с повишено внимание при пациенти с ниско тегло (вж. Точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН): Титрирането на дозата трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти с умерена до тежка ЗСН (клас III–IV на NYHA) (вж. Точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rapexa при деца под 18-годишна възраст не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Rapexa трябва да се поглъщат цели, без да се мачкат, чупят или дъвчат. Могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. Точки 4.2 и 5.2).
Умерено или тежко увредена чернодробна функция (вж. Точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. Итраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол, HIV-протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) (вж. Точки 4.2 и 4.5).

Едновременно приложение с антиаритмични средства от клас Ia (напр. Хинидин) или клас III (напр. Дофетилид, соталол), различни от амиодарон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ранолозин трябва да се предписва или неговата доза да се увеличава с повишено внимание при пациенти, при които се очаква да настъпи експозиция към повишени нива при:

- Едновременното приложение с умерени СУРЗА4 инхибитори (вж. Точки 4.2 и 4.5).
- Едновременното приложение с P-гр инхибитори (вж. Точки 4.2 и 4.5).
- Леко увредена чернодробна функция (вж. Точки 4.2 и 5.2).
- Леко до умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30–80 ml/min) (вж. Точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти в напреднала възраст (вж. Точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти с ниско тегло (≤ 60 kg) (вж. Точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти с умерена до тежка ЗСН (клас III–IV на NYHA) (вж. Точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с комбинация от тези фактори се очаква допълнително увеличаване на експозицията към препарата. Възможно е да се появят зависими от дозата нежелани реакции. Когато Rapexa се използва при пациенти с комбинация от няколко от тези фактори, проследяването за нежелани събития трябва да бъде често, дозата трябва да се намали и лечението да се прекъсне, ако е необходимо.

Рискът от повишена експозиция към препарата в тези различни подгрупи, водеща до появяване на нежелани събития, е по-висок при пациенти с липсваща активност на CYP2D6 (бавни метаболитатори), отколкото при лица с метаболитиращ капацитет на CYP2D6 (бързи метаболитатори) (вж. Точка 5.2). Горепосочените предпазни мерки се базират на риска при един пациент-бавен метаболитатор по отношение на CYP2D6 и са необходими, когато статусът във връзка с CYP2D6 е неуточнен. При пациенти със статус на бързи метаболитатори по отношение на CYP2D6 има по-малка нужда от предпазни мерки. Ако статусът на пациента по отношение на CYP2D6 е бил определен (напр. Чрез генотипизация) или е известно от по-рано, че е бърз метаболитатор, Rapexa може да се използва с повишено внимание при такива пациенти, когато при тях се наблюдава комбинация от няколко от горепосочените фактори на риска.

Удължаване на QT-интервала: Анализ на популационна основа на комбинирани данни от пациенти и здрави доброволци демонстрира, че наклонът на кривата на зависимостта плазмена концентрация-QTc се изчислява на 2,4 msec на 1 000 ng/ml, което е приблизително равно на увеличение от 2- до 7-msec в рамките на диапазона на плазмената концентрация на ранолазин за дози от 500 до 1 000 mg два пъти дневно. По тази причина с повишено внимание трябва да се лекуват пациенти с анамнеза за вроден синдром на удължен QT-интервал или фамилна анамнеза за наличие на синдром на удължен QT-интервал, както и пациенти с установено придобито удължение на QT-интервала и пациенти, лекувани с лекарства, влияещи върху QTc интервала (вж. Също точка 4.5).

Взаимодействия лекарство-лекарство: Очаква се едновременното приложение с индуктори на CYP3A4 да доведе до липса на ефикасност. Rapexa не трябва да се използва при пациенти на лечение с индуктори на CYP3A4 (напр. Рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион) (вж. Точка 4.5).

Увредена бъбречна функция: С възрастта бъбречната функция намалява и затова по време на лечение с ранолазин е важно тя да се проследява през определени периоди (вж. Точка 4.2, 4.3, 4.8 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ранолазин

CYP3A4 или P-gp инхибитори: Ранолазин е субстрат на цитохром CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 повишават плазмените концентрации на ранолазин. С повишените плазмени концентрации може също да се увеличи вероятността за появяване на зависими от дозата нежелани събития (напр. Гадене, световъртеж). Едновременното лечение с кетоназол 200 mg два пъти дневно увеличава AUC на ранолазин 3,0 до 3,9 пъти по време на терапия с ранолазин. Едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. Итраконазол, кетоназол, вориконазол, посаконазол, HIV-протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) е противопоказано (вж. Точка 4.3). Сокът от грейпфрут също е мощен CYP3A4 инхибитор.

Дилтиазем (180 до 360 mg веднъж дневно) – умерено мощен CYP3A4 инхибитор – води до зависимо от дозата увеличение от 1,5 до 2,4 пъти на средните концентрации на ранолазин в равновесно състояние (steady-state). При пациенти на лечение с дилтиазем и други умерено

мощни CYP3A4 инхибитори (напр. Еритромицин, флуконазол) се препоръчва внимателно титриране на дозата на Ranexa. Може да е необходимо низходящо титриране на Ranexa (вж. Точки 4.2 и 4.4).

Ranolazine е субстрат на P-гр. Инхибиторите на P-гр (напр. Циклоспорин, верапамил) повишават плазмените нива на ранолазин. Верапамил (120 mg три пъти дневно) увеличава 2,2 пъти концентрациите в равновесно състояние (steady-state) на ранолазин. При пациенти на лечение с P-гр инхибитори се препоръчва внимателно титриране на дозата на Ranexa. Може да е необходимо низходящо титриране на Ranexa (вж. Точки 4.2 и 4.4).

Индуктори на CYP3A4: Рифампицин (600 mg веднъж дневно) намалява концентрациите на ранолазин в равновесно състояние (steady-state) с приблизително 95%. Започване на лечение с Ranexa трябва да се избягва по време на приложение на индуктори на CYP3A4 (напр. Рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион) (вж. Точка 4.4).

CYP2D6 инхибитори: Ранолазин се метаболизира частично от CYP2D6; затова инхибиторите на този ензим могат да увеличат плазмените концентрации на ранолазин. В доза от 20 mg веднъж дневно мощният CYP2D6 инхибитор пароксетин увеличава плазмените концентрации в равновесно състояние (steady-state) на ранолазин по 1 000 mg два пъти дневно средно 1,2 пъти. Не е необходима корекция на дозата. На ниво на дозата 500 mg два пъти дневно едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP2D6 би могло да доведе до увеличение на AUC на ранолазин с около 62%.

Ефекти на ранолазин върху други лекарствени продукти

Ранолазин е умерен до мощен инхибитор на P-гр и слаб инхибитор на CYP3A4, като може да увеличи плазмените концентрации на субстратите на P-гр или CYP3A4. Може да се увеличи тъканното разпределение на лекарства, които се транспортират от P-гр.

Може да се наложи коригиране на дозата на CYP3A4 чувствителни субстрати (напр. симвастатин, ловастатин) и CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен обхват (напр. циклоспорин, такролимус, сиролimus, еверолимус), тъй като Ranexa може да повиши плазмените концентрации на тези лекарства.

Наличните данни внушават, че ранолазин е слаб инхибитор на CYP2D6. При приложение на Ранекса 750 mg два пъти дневно плазмената концентрация на метопролол се увеличава 1,8 пъти. По тази причина експозицията към метопролол или субстрати на CYP2D6 (напр. пропafenон и флекаинид, или в по-малка степен трициклични антидепресанти и антипсихотични средства) може да се увеличи по време на едновременно приложение с Ranexa, като може да са необходими по-ниски дози на тези лекарствени продукти.

Потенциалът за инхибиция на CYP2B6 не е оценен. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение със субстрати на CYP2B6 (напр. Бупропион, ефавиренц, циклофосфамид).

Дигоксин: При едновременно приложение на Ranexa и дигоксин се съобщава за увеличаване на плазмените концентрации на дигоксин със средно 1,5 пъти. По тази причина нивата на дигоксина трябва да се изследват след започване и спиране на лечение с Ranexa.

Симвастатин: Метаболизмът и клирънсът на симвастатин са силно зависими от CYP3A4. Ranexa 1 000 mg два пъти дневно увеличава плазмените концентрации на симвастатинов лактон и симвастатинова киселина около 2 пъти. Рабдомиолиза е свързана с високи дози симвастатин и при постмаркетинговият опит са наблюдавани случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи Ranexa и симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg веднъж дневно, при пациенти приемащи Ranexa в каквато и да е дозировка.

Аторвастатин: Rapexa 1 000 mg два пъти дневно повишава C_{max} и AUC на аторвастатин 80 mg веднъж дневно съответно с 1,4 и 1,3 пъти и променя C_{max} и AUC на метаболитите на аторвастатин по-малко от 35%. При приложение на Rapexa може да се обмисли ограничаване на дозата на аторвастатин и подходящо клинично проследяване.

При приложение на Rapexa може да се обмисли ограничаване на дозата на други статини, метаболизиращи от CYP3A4 (напр. ловастатин).

Такролимус, циклоспорин, сиролимус, еверолимус: Увеличените плазмени концентрации на такролимус, CYP3A4 субстрат, са наблюдавани при пациенти след приложение на ранолазин. Препоръчително е проследяване на кръвните нива на такролимус, при едновременно приложение с Rapexa, както и съответно коригиране на дозата на такролимус. Това също се препоръчва за други CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен обхват (напр. циклоспорин, сиролимус, еверолимус).

Лекарства, транспортирани чрез транспортер-2 на органични катиони (ОКТ2): Плазмената експозиция на метформин (1 000 mg два пъти дневно) се увеличава с 1,4 и 1,8 пъти при лица със захарен диабет тип 2, когато се прилага едновременно съответно с Rapexa 500 mg и 1 000 mg два пъти дневно. Експозицията на други ОКТ2 субстрати, включително, но не ограничени до пиндолол и вереницин, може да се повлияе до подобна степен.

Съществува теоретичен риск едновременното лечение с ранолазин и други лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала, да поражда фармакодинамично взаимодействие и да увеличава възможния риск от камерни аритмии. Примерите за такива лекарства включват определени антихистаминови средства (напр. Терфенадин, астемизол, мизоластин), определени антиаритмични средства (напр. Хинидин, дизопирамид, прокаинамид), еритромицин и трициклически антидепресанти (напр. Имипрамин, доксерпин, амитриптилин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност: Няма достатъчно данни за употребата на ранолазин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността и ембрионалното/феталното развитие (вж. Точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Rapexa не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене: Не е известно дали ранолазин се екскретира в кърмата. Екскрецията на ранолазин в кърмата не е проучвана при животни. Rapexa не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет: Проучвания за репродуктивност при животни не показват нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на ранолазин върху фертилитета при хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Rapexa върху способността за шофиране и работа с машини. Rapexa може да причини замаяност, замъглено виждане, диплопия, обърканост, нарушена координация и халюцинации (вж. Точка 4.8), което може да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции при пациенти, получаващи Rapexa, по принцип са леки до умерени по тежест и често се развиват в рамките на първите 2 седмици от лечението. Съобщавани са по време на фаза 3 на програмата за клинично развитие, включваща общо 1 030 пациенти с хронична стенокардия, лекувани с Rapexa.

Нежеланите събития, за които се смята, че поне отчасти е възможно да са свързани с лечението, са изброени по-долу по телесни системи, органен клас и абсолютна честота. По честота се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, намален апетит, дехидратация.

Редки: хипонатриемия.

Психични нарушения

Нечести: тревожност, безсъние, състояние на обърканост, халюцинация,

Редки: дезориентация.

Нарушения на нервната система

Чести: световъртеж, главоболие.

Нечести: летаргия, синкоп, хипоестезия, сомнолентност, тремор, постурална замаяност, парестезия.

Редки: амнезия, подтиснато съзнание, загуба на съзнание, нарушена координация, нарушение в походката, паросмия.

Нарушения на очите

Нечести: замъглено виждане, нарушено зрение, диплопия.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго, тинитус.

Редки: нарушен слух.

Съдови нарушения

Нечести: горещи вълни, хипотония.

Редки: студенина в периферията, ортостатична хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, кашлица, епистаксис.

Редки: чувство за стягане в гърлото.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: запек, повръщане, гадене.

Нечести: коремни болки, сухост в устата, диспепсия, газове, стомашен дискомфорт.

Редки: панкреатит, ерозивен дуоденит, орална хипоестезия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: пруритус, хиперхидроза.

Редки: ангиоедем, алергичен дерматит, уртикария, студена пот, обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: болки в крайниците, мускулни крампи, ставни отоци, мускулна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: дизурия, хематурия, хроматурия.

Редки: остра бъбречна недостатъчност, задръжка на урина.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: еректилна дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения.

Нечести: умора, периферен едем.

Изследвания

Нечести: увеличен кръвен креатинин, увеличена кръвна урея, удължаване на коригирания QT интервал, увеличен брой на тромбоцитите или левкоцитите, намалено тегло.

Редки: повишени стойности на чернодробните ензими.

Профилът на нежеланите събития по принцип е сходен в проучването MERLIN-TIMI 36. В това дългосрочно проучване е докладвана и остра бъбречна недостатъчност с честота, по-ниска от 1%, при пациенти на плацебо и при лекувани с ранолазин. Оценките при пациенти, които могат да се разглеждат като изложени на по-висок риск от нежелани събития, когато са на лечение с други антистенокардни лекарствени продукти, напр. пациенти с диабет, сърдечна недостатъчност от клас I и II или обструктивна болест на въздушните пътища, потвърждават, че тези състояния не са свързани с увеличаване на честотата на нежеланите събития от клинично значение.

Наблюдава се повишена честота на нежелани събития сред пациентите, лекувани с ранолазин в изпитването RIVER-PCI (вж. точка 5.1), при което на пациентите с непълна реваскуларизация след перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention, PCI) се прилага ранолазин до 1 000 mg два пъти дневно или плацебо за приблизително 70 седмици. В това проучване е налице по-висока честота на съобщаване на застойна сърдечна недостатъчност в групата на ранолазин (2,2% спрямо 1,0% при плацебо). Също така, преходни исхемични атаки се изявяват по-често при пациенти, лекувани с ранолазин 1 000 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо (съответно 1,0% спрямо 0,2%); честотата на инсулт между двете групи на лечение обаче е сходна (ранолазин 1,7% спрямо плацебо 1,5%).

Пациенти в старческа възраст, с увредена бъбречна функция и ниско тегло: По принцип нежелани събития се появяват по-често при пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречно увреждане; видът на нежеланите събития при тези подгрупи обаче е сходен с наблюдаваните в общото население. От най-често съобщаваните, следните събития се появяват по-често при лечение с Ranexa (честоти с корекция за плацебо) при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години), отколкото при по-млади пациенти (< 75 години): запек (8% с/у 5%), гадене (6% с/у 3%), хипотония (5% с/у 1%) и повръщане (4% с/у 1%).

Най-често съобщаваните нежелани събития с плацебо-коригирани честоти при пациенти с леко или умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 30 -80 ml/min) в сравнение с тези с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min) включват: запек (8% с/у 4%), световъртеж (7% с/у 5%) и гадене (4% с/у 2%).

По принцип видът и честотата на нежеланите събития, съобщени при пациенти с ниско телесно тегло (≤ 60 kg), са сходни на тези при пациенти с по-високо тегло (> 60 kg); честотите на следните чести нежелани събития с корекция за плацебо обаче са по-високи при пациенти с ниско телесно тегло, отколкото при по-тежки пациенти: гадене (14% с/у 2%), повръщане (6% с/у 1%) и хипотония (4% с/у 2%).

Лабораторни резултати: При здрави лица и при пациенти на лечение с Ranexa е наблюдавано леко и без клинично значение обратимо повишение на стойностите на серумния креатинин. Не се наблюдава свързана с тази находка бъбречна токсичност. В едно проучване на бъбречната функция при здрави доброволци се установява намаляване на креатининовия клирънс без промяна на скоростта на гломеруларната филтрация, което съответства на инхибиция на реналната тубулна секреция на креатинина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение У](#).

4.9 Предозиране

В едно проучване за поносимост към високи перорални дози при пациенти със стенокардия честотата на световъртежа, гаденето и повръщането се увеличава по зависим от дозата начин. В допълнение към тези нежелани събития, в едно проучване на предозирането по интравенозен път при здрави доброволци са наблюдавани диплопия, летаргия и синкоп. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследяван отблизо и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Приблизително 62% от циркулиращия ранолазин е свързан с плазмени протеини и по тази причина е малко вероятно постигането на пълен клирънс чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други сърдечни препарати, АТС код: C01EB18

Механизъм на действие: До голяма степен механизмът на действие на ранолазин е неизвестен. Ранолазин може да има известни антистенокардни ефекти чрез инхибиране на късния ток на натрия в сърдечните клетки. Това намалява втреклетъчното натрупване на натрий и следователно понижава втреклетъчното свръхнатоварване с калций. Счита се, че чрез своето действие за намаляване на късния ток на натрия ранолазин редуцира тези втреклетъчни йонни дисбаланси по време на исхемия. Очаква се тази редукция на клетъчното свръхнатоварване с калций да подобри миокардната релаксация и по този начин да намали левокамерната диастолна ригидност. Клинични доказателства за инхибиране на късния ток на натрия от ранолазин се установяват в лицето на значително скъсяване на QTc интервала и подобряване на диастолната релаксация в едно проучване без заслепяване при 5 пациенти със синдрома на удължения QT-интервал (LQT3 с генната мутация SCN5A ΔKРQ).

Тези ефекти не зависят от промени на сърдечната честота, кръвното налягане или вазодилатацията.

Фармакодинамични ефекти

Хемодинамични ефекти: При пациенти, лекувани в контролирани проучвания или само с ранолазин, или с последния в комбинация с други антистенокардни лекарствени продукти, е наблюдавано минимално намаляване на средната стойност на сърдечната честота (< 2 удара в минута) и на средната стойност на систолното кръвно налягане (< 3 mm Hg).

Електрокардиографски ефекти: Свързано с дозата и плазмената концентрация увеличаване на QTc интервала (около 6 msec при 1 000 mg два пъти дневно), редукции на амплитудата на Т вълната и в някои случаи назъбени Т вълни са наблюдавани при пациенти, лекувани с Ranexa. Смята се, че тези ефекти на ранолазин върху повърхностната електрокардиограма се получават в резултат на потискане на бързия изправящ ток на калия, което удължава камерния акционен потенциал и от инхибиране на късния ток на натрия, което скъсява камерния акционен потенциал. Един популационен анализ на комбинирани данни от 1 308 пациенти и здрави доброволци демонстрира средно увеличение на QTc от базисната стойност с 2,4 msec на 1 000 ng/ml плазмена концентрация на ранолазин. Тази стойност съответства на данни от клинични проучвания за целите на регистрацията, в които след дози от 500 и 750 mg два пъти

дневно QTcF (корекция на Fridericia) се променя от базисната стойност със средно съответно 1,9 и 4,9 msec. Наклонът е по-голям при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

В едно голямо проучване на крайните резултати (MERLIN-TIMI 36) при 6 560 пациенти с остър коронарен синдром вследствие на нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST елевация (UA/NSTEMI ACS) няма разлика между Rapexa и плацебо по отношение на риска от обща смъртност (относителен риск ранолазин:плацебо 0,99), внезапна сърдечна смърт (относителен риск ранолазин:плацебо 0,87) или честотата на симптоматични документирани аритмии (3,0% срещу 3,1%).

Не са наблюдавани проаритмични ефекти при 3 162 пациенти, лекувани с Rapexa на базата на 7-дневен Holter мониторинг в проучването MERLIN-TIMI 36. Установява се значително по-ниска заболяемост от аритмии при пациенти, лекувани с Rapexa (80%), в сравнение с плацебо (87%), включително камерна тахикардия ≥ 8 удара (5% в сравнение с 8%).

Клинична ефикасност и безопасност: Клинични проучвания са демонстрирали ефикасността и безопасността на Rapexa за лечение на пациенти с хронична стенокардия, когато е прилаган самостоятелно или когато ползата от други антистенокардни лекарствени продукти е субоптимална.

В основното проучване за целите на регистрацията CARISA препаратът Rapexa е добавен към лечение с атенолол 50 mg веднъж дневно, амлодипин 5 mg веднъж дневно или дилтиазем 180 mg веднъж дневно. Осемстотин двадесет и трима пациенти (23% жени) са рандомизирани за подлагане на 12-седмично лечение с Rapexa 750 mg два пъти дневно, 1 000 mg два пъти дневно или плацебо. И при двете дози, Rapexa показва по-голяма ефикасност от плацебо за удължаване на времето за физическо натоварване при най-ниска концентрация на 12-тата седмица и за двете проучвани дози, когато се използва като добавъчна терапия. Не съществува обаче разлика по отношение на продължителността на физическото натоварване между двете дози (24 секунди в сравнение с плацебо; $p \leq 0.03$)

Rapexa води до значимо намаляване на броя на стенокардните пристъпи за седмица и на консумацията на бързодействащ нитроглицерин в сравнение с плацебо. По време на лечението не се развива привикване към ранолазин, а след рязко спиране на приема не се наблюдава ребаунд ефект на увеличаване на стенокардните пристъпи. При жените подобряването на продължителността на физическото натоварване е около 33% от това при мъжете при ниво на дозата от 1 000 mg два пъти дневно. Мъжете и жените обаче имат сходно намаляване на честотата на стенокардните пристъпи и на консумацията на нитроглицерин. Като се имат предвид зависимите от дозата нежелани реакции и сходната ефикасност при 750 и 1 000 mg два пъти дневно, се препоръчва максимална доза от 750 mg два пъти дневно.

Във второ проучване – ERICA – Rapexa е добавен към лечение с амлодипин 10 mg веднъж дневно (максималната разрешена доза). Петстотин шестдесет и пет пациенти са рандомизирани да получават начална доза Rapexa 500 mg два пъти дневно или плацебо за 1 седмица, последвано от 6-седмично лечение с Rapexa 1 000 mg два пъти дневно или плацебо, в допълнение към едновременно лечение с амлодипин 10 mg веднъж дневно. В допълнение 45% от популацията на проучването също получава дългодействащи нитрати. Rapexa води до значимо намаляване на броя на стенокардните пристъпи на седмица ($p = 0,028$) и на консумацията на бързодействащ нитроглицерин ($p = 0,014$) в сравнение с плацебо. Както средният брой на стенокардните пристъпи, така и броят на консумираните таблетки нитроглицерин намалява с приблизително един/а на седмица.

В основното проучване за установяване на дозата – MARISA – ранолазин е използван като монотерапия. Сто деветдесет и един пациенти са рандомизирани за лечение с Rapexa 500 mg два пъти дневно, 1 000 mg два пъти дневно и съответно плацебо, всяко лечение по 1 седмица с кръстосан дизайн. Rapexa значително превъзхожда плацебо по отношение на удължаването на времето за физическо натоварване, времето до стенокарден пристъп и времето до депресия на

ST сегмента с 1 mm, при всички проучени дози, с наблюдавана зависимост доза-отговор. Подобряването на продължителността на физическото натоварване е статистически значимо в сравнение с плацебо при всичките три дози на ранолазин, от 24 секунди при 500 mg два пъти дневно до 46 секунди при 1500 mg два пъти дневно, като показва свързано с дозата повлияване. В това проучване физическото натоварване е с най-голяма продължителност в групата с 1 500 mg; появява се обаче диспропорционално увеличение на нежеланите реакции и дозата от 1 500 mg не е проучвана по-нататък.

В едно голямо проучване на крайните резултати (MERLIN-TIMI 36) при 6 560 пациенти с ОКС с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST елевация не се наблюдава разлика в риска от обща смъртност (относителен риск ранолазин:плацебо 0,99), внезапна сърдечна смърт (относителен риск ранолазин:плацебо 0,87) или в честотата на симптоматичните документирани аритмии (3,0% с/у 3,1%) между Ranexa и плацебо след добавяне към стандартното медикаментозно лечение (включващо бета-блокери, блокери на калциевите канали, нитрати, антитромбоцитни средства, липидопонижаващи лекарствени продукти и АСЕ-инхибитори). Приблизително половината от пациентите в MERLIN-TIMI 36 имат анамнеза за стенокардия. Резултатите показват, че продължителността на физическото натоварване е с 31 секунди по-голяма при пациентите на ранолазин в сравнение с тези на плацебо ($p = 0,002$). Сиатълският въпросник за стенокардията показва значими ефекти в няколко измерения, включително при честотата на стенокардните пристъпи ($p < 0,001$), в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

В контролираните клинични проучвания е включен малък брой участници, непринадлежащи към бялата раса; затова не може да бъде направено заключение относно ефекта и безопасността при другите раси.

В изпитване (RIVER-PCI) фаза 3, двойносляпо, плацебо-контролирано, зависещо от определени събития при 2 604 пациенти на възраст ≥ 18 години с анамнеза за хронична стенокардия и непълна реваascularизация след перкутанна коронарна интервенция (PCI), дозата се увеличава до 1 000 mg два пъти дневно (дозировка, която не е одобрена в настоящата КХП). Не се наблюдават значими разлики в съставната първична крайна точка (време до изява на реваascularизация поради исхемия или на хоспитализация поради исхемия без реваascularизация) в групата на ранолазин (26,2%) спрямо групата на плацебо (28,3%), съотношение на риска 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Рискът от обща смъртност, сърдечносъдова смъртност или голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE) и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност е сходен между групите на лечение в общата популация. MACE обаче се съобщават по-често при пациенти ≥ 75 години, лекувани с ранолазин в сравнение с плацебо (съответно 17,0% спрямо 11,3%). Освен това е налице числено увеличение в общата смъртност при пациенти ≥ 75 години (9,2% спрямо 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Максимални плазмени концентрации (C_{max}) обикновено се наблюдават 2 до 6 часа след перорално приложение на Ranexa. Равновесно състояние (steady state) обикновено се постига в рамките на 3 дни при дозиране два пъти дневно.

Резорбция: Средната абсолютна бионаличност на ранолазин след перорално приложение на ранолазин таблетки с незабавно освобождаване е в границите 35–50% с голяма интериндивидуална вариабилност. Експозицията към Ranexa се увеличава повече, отколкото пропорционално на дозата. С увеличаване на дозата от 500 mg на 1 000 mg два пъти дневно се наблюдава 2,5 до 3-кратно увеличаване на AUC в равновесно състояние (steady-state). В едно фармакокинетично проучване върху здрави доброволци C_{max} в равновесно състояние (steady-state) е средно приблизително 1 770 (SD 1040) ng/ml, а AUC_{0-12} в равновесно състояние (steady-state) е средно 13 700 (SD 8290) ng x h/ml, след доза от 500 mg два пъти дневно. Храната не влияе върху скоростта и степента на резорбция на ранолазин.

Разпределение: Приблизително 62% от количеството ранолазин се свързва с плазмените протеини, главно с алфа-1 кисел гликопротеин и слабо с албумин. Средният обем на разпределение (V_{ss}) в равновесно състояние (steady-state) е около 180 l.

Елиминиране: Ранолазин се елиминира главно по метаболитен път. По-малко от 5% от дозата се екскретира непроменена в урината и изпражненията. След перорално приложение на еднократна доза от 500 mg [^{14}C]-ранолазин на здрави лица, 73% от радиоактивността показва аналитичен добив в урината, а 25% в изпражненията.

Клирънсът на ранолазин е зависим от дозата, намалява с увеличаване на дозата. Полуживотът на елиминиране е около 2-3 часа след интравенозно приложение. Терминалният полуживот в равновесно състояние (steady state) след перорално приложение на ранолазин е около 7 часа поради ограниченото от скоростта на абсорбция елиминиране.

Биотрансформация: Ранолазин бива подложен на бърз и пълен метаболизъм. При здрави млади пълнолетни лица ранолазин отговаря за приблизително 13% от радиоактивността в плазмата след еднократна перорална доза от 500 mg [^{14}C]-ранолазин. Голям брой метаболити са идентифицирани в човешка плазма (47 метаболита), урина (> 100 метаболита) и изпражнения (25 метаболита). Идентифицирани са 14 първостепенни пътя, от които най-важни са О-деметирирането и N-деалкилирането. *In vitro* проучвания с използване на човешки чернодробни микросоми показват, че ранолазин се метаболизира главно от CYP3A4, но също и от CYP2D6. При 500 mg два пъти дневно лицата с липсваща CYP2D6 активност (бавни метаболитатори) имат 62% по-висока AUC, отколкото лицата с наличие на метаболитиращ капацитет на CYP2D6 (бързи метаболитатори). Кореспондиращата разлика при 1 000 mg два пъти дневно е 25%.

Специални популации

Влиянието на различни фактори върху фармакокинетиката на ранолазин е анализирано в една фармакокинетична оценка на популационно ниво при 928 пациенти със стенокардия и при здрави лица.

Ефекти на пола: Полът няма ефект от клинично значение върху фармакокинетичните параметри.

Пациенти в напреднала възраст: Сама по себе си възрастта няма ефект от клинично значение върху фармакокинетичните параметри. При пациентите в напреднала възраст обаче може да се наблюдава увеличена експозиция към ранолазин поради свързано с възрастта намаляване на бъбречната функция.

Телесно тегло: Изчислено е, че експозицията при пациенти с тегло 40 kg е 1,4 пъти по-висока в сравнение с пациенти с тегло 70 kg.

ХСН: Изчислява се, че при ХСН от клас III и IV по NYHA има около 1,3 пъти по-високи плазмени концентрации.

Увредена бъбречна функция: В едно проучване за оценка на влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на ранолазин, AUC на последния е средно от 1,7 до 2 пъти по-висока при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съществува голяма интериндивидуална вариабилност по отношение на AUC при пациенти с увредена бъбречна функция. AUC на метаболитите се увеличава с намаляването на бъбречната функция. AUC на един фармакологично активен метаболит на ранолазин е увеличена 5 пъти при пациенти с тежко увредена бъбречна функция.

Във фармакокинетичния анализ на популационна основа се изчислява наличие на увеличение от 1,2 пъти на експозицията към ранолазин при пациенти с умерено увреждане (креатининов клирънс 40 ml/min). При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 10–30 ml/min) се изчислява увеличение от 1,3 до 1,8 пъти на експозицията към ранолазин.

Не е оценено влиянието на диализата върху фармакокинетиката на ранолазин.

Увредена чернодробна функция: Фармакокинетиката на ранолазин е оценена при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция. Няма данни за пациенти с тежко увредена чернодробна функция. AUC на ранолазин остава непроменена при пациенти с леко увредена чернодробна функция, но се увеличава 1,8 пъти при пациенти с умерено увреждане. Удължаването на QT е по-изразено при тези пациенти.

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри на ранолазин не са проучвани в педиатрични популации (< 18 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ненаблюдавани в клинични проучвания, но установени при животни нежелани реакции при нива, близки до клиничната експозиция, са, както следва: Ранолазин се свързва с конвулсии и увеличена смъртност при плъхове и кучета при плазмени концентрации, приблизително 3 пъти по-високи, отколкото предложената максимална клинична доза.

Проучвания за хронична токсичност при плъхове показват, че лечението е свързано с промени в надбъбреците при експозиции, малко по-високи от наблюдаваните при клинични пациенти. Този ефект е свързан с повишени плазмени концентрации на холестерола. При хора не се установяват подобни промени. При хора не се установява ефект върху адренкортикалната ос.

Не се наблюдава значимо увеличение на заболяемостта от какъвто и да е вид тумори в дългосрочни проучвания за канцерогенност при дози ранолазин до 50 mg/kg/ден (150 mg/m²/ден) при мишки и 150 mg/kg/ден (900 mg/m²/ден) при плъхове. Тези дози са еквивалентни съответно на дози 0,1 и 0,8 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза от 2 грама при човека на база mg/m² и представляват максимално поносимите дози при тези видове.

Признаци на ембрионална и майчина токсичност, но не и на тератогенност, са наблюдавани при дози на ранолазин до 400 mg/kg/ден (2 400 mg/m²/ден) при плъхове и 150 mg/kg/ден (1 800 mg/m²/ден) при зайци. Тези дози представляват съответно 2,7 и 2 пъти максималната препоръчвана доза при човека.

Проучвания при животни, не показват директни или индиректни вредни ефекти на ранолазин върху фертилитета на мъжките и женските.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества за всички таблетки ранолазин с удължено освобождаване:

Карнаубски восък
Хипромелоза
Магнезиев стеарат
Кополимер метакрилова киселина-етил акрилат (1:1)
Микрокристална целулоза
Натриев хидроксид
Титаниев диоксид

Допълнителни помощни вещества за таблетката от 500 mg:

Макрогол
Поливинилов алкохол-част хидролизиран
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опаковка блистер: 5 години

Опаковка бутилка: 4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/алуминиеви блистери по 15 или 20 таблетки на блистерна карта. Всяка опаковка съдържа 2, 3 или 5 блистерни карти (30, 60 или 100 таблетки) или една HDPE бутилка съдържа 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/462/003 60 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/004 60 таблетки в бутилка
EU/1/08/462/009 30 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/010 100 таблетки в блистерна опаковка

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 09 юли 2008 г.

Дата на последно подновяване: 06 март 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ranexa 750 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 750 mg ранолазин (ranolazine).

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 0,04 mg азооцветител E102 и 12,0 mg монохидратна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Бледозелена таблетка с овална форма и надпис 750 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Препаратът Ranexa е показан при възрастни като допълнителна терапия за симптоматично лечение на пациенти със стабилна стенокардия, при които заболяването е неадекватно контролирано или е налице непоносимост към антистенокардните средства от първа линия (като бета-блокери и/или калциевите антагонисти).

4.2 Дозировка и начин на приложение

На пациентите трябва да бъдат предоставени листовката на Ranexa и предупредителната карта за пациента; те трябва да бъдат инструктирани да представят тази карта и лекарствения списък на своя медицинския специалист при всяко посещение.

Дозировка

Ranexa се предлага като таблетки с удължено освобождаване от 375 mg, 500 mg и 750 mg.

Възрастни: Препоръчаната начална доза Ranexa е 375 mg два пъти дневно. След 2–4 седмици дозата трябва да се увеличи до 500 mg два пъти дневно, като според повлияването на пациента може допълнително да се увеличи до препоръчвана максимална доза от 750 mg два пъти дневно (вж. точка 5.1).

Ако пациентът преживее свързани с лечението нежелани събития (напр. световъртеж, гадене или повръщане), може да е необходимо намаляване на дозата на Ranexa до 500 mg или 375 mg два пъти дневно. Ако след намаляване на дозата симптомите не отзвучат, лечението трябва да се прекъсне.

Едновременно лечение с инхибитори на СYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-рр): При пациенти, лекувани с умерени СYP3A4 инхибитори (напр. дилтиазем, флуконазол, еритромицин) или Р-рр инхибитори (напр. верапамил, циклоспорин), се препоръчва внимателно титриране на дозата (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременното приложение с мощни СYP3A4 инхибитори е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5).

Увредена бъбречна функция: При пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция се препоръчва внимателно титриране на дозата (креатининов клирънс 30–80 ml/min) (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2). Препаратът Rapexa е противопоказан при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Увредена чернодробна функция: При пациенти с леко увредена чернодробна функция се препоръчва внимателно титриране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Препаратът Rapexa е противопоказан при пациенти с умерено до тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.3 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст: Дозата трябва да се титрира с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). При пациентите в старческа възраст може да се наблюдава експозиция към повишени нива на ранолазин поради свързано с възрастта намаляване на бъбречната функция (вж. точка 5.2). Честотата на нежеланите събития е по-висока при пациентите в старческа възраст (вж. точка 4.8).

Ниско тегло: Честотата на нежеланите събития е по-висока при пациенти с ниско тегло (≤ 60 kg). Дозата трябва да се титрира с повишено внимание при пациенти с ниско тегло (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН): Титрирането на дозата трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти с умерена до тежка ЗСН (клас III–IV на NYHA) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rapexa при деца под 18-годишна възраст не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Rapexa трябва да се поглъщат цели, без да се мачкат, чупят или дъвчат. Могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Умерено или тежко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол, HIV-протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) (вж. точки 4.2 и 4.5).

Едновременно приложение с антиаритмични средства от клас Ia (напр. хинидин) или клас III (напр. дофетилид, соталол), различни от амиодарон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ранолазин трябва да се предписва или неговата доза да се увеличава с повишено внимание при пациенти, при които се очаква да настъпи експозиция към повишени нива при:

- Едновременното приложение с умерени СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.2 и 4.5).
- Едновременното приложение с P-гр инхибитори (вж. точки 4.2 и 4.5).
- Леко увредена чернодробна функция (вж. точки 4.2 и 5.2).
- Леко до умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 30–80 ml/min) (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти в напреднала възраст (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

- Пациенти с ниско тегло (≤ 60 kg) (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Пациенти с умерена до тежка ЗСН (клас III–IV на NYHA) (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с комбинация от тези фактори се очаква допълнително увеличаване на експозицията към препарата. Възможно е да се появят зависими от дозата нежелани реакции. Когато Ranexa се използва при пациенти с комбинация от няколко от тези фактори, проследяването за нежелани събития трябва да бъде често, дозата трябва да се намали и лечението да се прекъсне, ако е необходимо.

Рискът от повишена експозиция към препарата в тези различни подгрупи, водеща до появяване на нежелани събития, е по-висок при пациенти с липсваща активност на CYP2D6 (бавни метаболитори), отколкото при лица с метаболизиращ капацитет на CYP2D6 (бързи метаболитори) (вж. точка 5.2). Горепосочените предпазни мерки се базират на риска при един пациент-бавен метаболитор по отношение на CYP2D6 и са необходими, когато статусът във връзка с CYP2D6 е неуточнен. При пациенти със статус на бързи метаболитори по отношение на CYP2D6 има по-малка нужда от предпазни мерки. Ако статусът на пациента по отношение на CYP2D6 е бил определен (напр. чрез генотипизация) или е известно от по-рано, че е бърз метаболитор, Ranexa може да се използва с повишено внимание при такива пациенти, когато при тях се наблюдава комбинация от няколко от горепосочените фактори на риска.

Удължаване на QT-интервала: Анализ на популационна основа на комбинирани данни от пациенти и здрави доброволци демонстрира, че наклонът на кривата на зависимостта плазмена концентрация-QTc се изчислява на 2,4 msec на 1 000 ng/ml, което е приблизително равно на увеличение от 2- до 7-msec в рамките на диапазона на плазмената концентрация на ранолазин за дози от 500 до 1 000 mg два пъти дневно. По тази причина с повишено внимание трябва да се лекуват пациенти с анамнеза за вроден синдром на удължен QT-интервал или фамилна анамнеза за наличие на синдром на удължен QT-интервал, както и пациенти с установено придобито удължение на QT-интервала и пациенти, лекувани с лекарства, влияещи върху QTc интервала (вж. също точка 4.5).

Взаимодействия лекарство-лекарство: Очаква се едновременното приложение с индуктори на CYP3A4 да доведе до липса на ефикасност. Ranexa не трябва да се използва при пациенти на лечение с индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион) (вж. точка 4.5).

Увредена бъбречна функция: С възрастта бъбречната функция намалява и затова по време на лечение с ранолазин е важно тя да се проследява през определени периоди (вж. точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.2).

Лактоза: Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редките наследствени състояния на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Азооцветител E102: Този лекарствен продукт съдържа азооцветителя E102, който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ранолазин

CYP3A4 или P-gp инхибитори: Ранолазин е субстрат на цитохром CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 повишават плазмените концентрации на ранолазин. С повишените плазмени концентрации може също да се увеличи вероятността за появяване на зависими от дозата нежелани събития (напр. гадене, световъртеж). Едновременното лечение с кетоназол 200 mg два пъти дневно увеличава AUC на ранолазин 3,0 до 3,9 пъти по време на терапия с ранолазин. Едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоназол,

вориконазол, посаконазол, HIV-протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) е противопоказано (вж. точка 4.3). Сокът от грейпфрут също е мощен CYP3A4 инхибитор.

Дилтиазем (180 до 360 mg веднъж дневно) – умерено мощен CYP3A4 инхибитор – води до зависимо от дозата увеличение от 1,5 до 2,4 пъти на средните концентрации на ранолазин в равновесно състояние (steady-state). При пациенти на лечение с дилтиазем и други умерено мощни CYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин, флуконазол) се препоръчва внимателно титриране на дозата на Ranexa. Може да е необходимо низходящо титриране на Ranexa (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ranolazine е субстрат на P-гр. Инхибиторите на P-гр (напр. циклоспорин, верапамил) повишават плазмените нива на ранолазин. Верапамил (120 mg три пъти дневно) увеличава 2,2 пъти концентрациите в равновесно състояние (steady-state) на ранолазин. При пациенти на лечение с P-гр инхибитори се препоръчва внимателно титриране на дозата на Ranexa. Може да е необходимо низходящо титриране на Ranexa (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индуктори на CYP3A4: Рифампицин (600 mg веднъж дневно) намалява концентрациите на ранолазин в равновесно състояние (steady-state) с приблизително 95%. Започване на лечение с Ranexa трябва да се избягва по време на приложение на индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, жълт кантарион) (вж. точка 4.4).

CYP2D6 инхибитори: Ранолазин се метаболизира частично от CYP2D6; затова инхибиторите на този ензим могат да увеличат плазмените концентрации на ранолазин. В доза от 20 mg веднъж дневно мощният CYP2D6 инхибитор пароксетин увеличава плазмените концентрации в равновесно състояние (steady-state) на ранолазин по 1 000 mg два пъти дневно средно 1,2 пъти. Не е необходима корекция на дозата. На ниво на дозата 500 mg два пъти дневно едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP2D6 би могло да доведе до увеличение на AUC на ранолазин с около 62%.

Ефекти на ранолазин върху други лекарствени продукти

Ранолазин е умерен до мощен инхибитор на P-гр и слаб инхибитор на CYP3A4, като може да увеличи плазмените концентрации на субстратите на P-гр или CYP3A4. Може да се увеличи тъканното разпределение на лекарства, които се транспортират от P-гр.

Може да се наложи коригиране на дозата на CYP3A4 чувствителни субстрати (напр. симвастатин, ловастатин) и CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен обхват (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус), тъй като Ranexa може да повиши плазмените концентрации на тези лекарства.

Наличните данни внушават, че ранолазин е слаб инхибитор на CYP2D6. При приложение на Ранекса 750 mg два пъти дневно плазмената концентрация на метопролол се увеличава 1,8 пъти. По тази причина експозицията към метопролол или субстрати на CYP2D6 (напр. пропafenон и флекаинид, или в по-малка степен трициклични антидепресанти и антипсихотични средства) може да се увеличи по време на едновременно приложение с Ranexa, като може да са необходими по-ниски дози на тези лекарствени продукти.

Потенциалът за инхибиция на CYP2B6 не е оценен. Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение със субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион, ефавиренц, циклофосфамид).

Дигоксин: При едновременно приложение на Ranexa и дигоксин се съобщава за увеличаване на плазмените концентрации на дигоксин със средно 1,5 пъти. По тази причина нивата на дигоксина трябва да се изследват след започване и спиране на лечение с Ranexa.

Симвастатин: Метаболизмът и клирънсът на симвастатин са силно зависими от СYP3A4. Rapexa 1 000 mg два пъти дневно увеличава плазмените концентрации на симвастатинов лактон и симвастатинова киселина около 2 пъти. Рабдомиолиза е свързана с високи дози симвастатин и при постмаркетинговия опит са наблюдавани случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи Rapexa и симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg веднъж дневно, при пациенти приемащи Rapexa в каквато и да е дозировка.

Аторвастатин: Rapexa 1 000 mg два пъти дневно повишава C_{max} и AUC на аторвастатин 80 mg веднъж дневно съответно с 1,4 и 1,3 пъти и променя C_{max} и AUC на метаболитите на аторвастатин по-малко от 35%. При приложение на Rapexa може да се обмисли ограничаване на дозата на аторвастатин и подходящо клинично проследяване.

При приложение на Rapexa може да се обмисли ограничаването на дозата на други статини, метаболизирани от СYP3A4 (напр. ловастатин).

Такролимус, циклоспорин, сиролимус, еверолимус: Увеличените плазмени концентрации на такролимус, СYP3A4 субстрат, са наблюдавани при пациенти след приложение на ранолазин. Препоръчително е проследяване на кръвните нива на такролимус, при едновременно приложение с Rapexa, както и съответно коригиране на дозата на такролимус. Това също се препоръчва за други СYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен обхват (напр. циклоспорин, сиролимус, еверолимус).

Лекарства, транспортирани чрез транспортер-2 на органични катиони (ОКТ2): Плазмената експозицията на метформин (1 000 mg два пъти дневно) се увеличава с 1,4 и 1,8 пъти при лица със захарен диабет тип 2, когато се прилага едновременно съответно с Rapexa 500 mg и 1 000 mg два пъти дневно. Експозицията на други ОКТ2 субстрати, включително, но не ограничени до пиндолол и вереницин, може да се повлияе до подобна степен.

Съществува теоретичен риск едновременното лечение с ранолазин и други лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала, да поражда фармакодинамично взаимодействие и да увеличава възможния риск от камерни аритмии. Примерите за такива лекарства включват определени антихистаминови средства (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин), определени антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид), еритромицин и трициклични антидепресанти (напр. имипрамин, доксепин, амитриптилин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност: Няма достатъчно данни за употребата на ранолазин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността и ембрионалното/феталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Rapexa не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене: Не е известно дали ранолазин се екскретира в кърмата. Екскрецията на ранолазин в кърмата не е проучвана при животни. Rapexa не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет: Проучвания за репродуктивност при животни не показват нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на ранолазин върху фертилитета при хора не е известен

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Rapexa върху способността за шофиране и работа с машини. Rapexa може да причини замаяност, замъглено виждане, диплопия, обърканост, нарушена координация и халюцинации (вж. точка 4.8), което може да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции при пациенти, получаващи Rapexa, по принцип са леки до умерени по тежест и често се развиват в рамките на първите 2 седмици от лечението. Съобщавани са по време на фаза 3 на програмата за клинично развитие, включваща общо 1 030 пациенти с хронична стенокардия, лекувани с Rapexa.

Нежеланите събития, за които се смята, че поне отчасти е възможно да са свързани с лечението, са изброени по-долу по телесни системи, органен клас и абсолютна честота. По честота се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, намален апетит, дехидратация.

Редки: хипонатриемия.

Психични нарушения

Нечести: тревожност, безсъние, състояние на обърканост, халюцинация.

Редки: дезориентация.

Нарушения на нервната система

Чести: световъртеж, главоболие.

Нечести: летаргия, синкоп, хипоестезия, сомнолентност, тремор, постурална замаяност, парестезия.

Редки: амнезия, подтиснато съзнание, загуба на съзнание, нарушена координацията, нарушение в походката, паросмия.

Нарушения на очите

Нечести: замъглено виждане, нарушено зрение, диплопия.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго, тинитус.

Редки: нарушен слух.

Съдови нарушения

Нечести: горещи вълни, хипотония.

Редки: студенина в периферията, ортостатична хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, кашлица, епистаксис.

Редки: чувство за стягане в гърлото.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: запек, повръщане, гадене.

Нечести: коремни болки, сухост в устата, диспепсия, газове, стомашен дискомфорт.

Редки: панкреатит, ерозивен дуоденит, орална хипоестезия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: пруритус, хиперхидроза.

Редки: ангиоедем, алергичен дерматит, уртикария, студена пот, обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: болки в крайниците, мускулни крампи, ставни отоци, мускулна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: дизурия, хематурия, хроматурия.

Редки: остра бъбречна недостатъчност, задръжка на урина.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: еректилна дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения.

Нечести: умора, периферен едем.

Изследвания

Нечести: увеличен кръвен креатинин, увеличена кръвна урея, удължаване на коригирания QT интервал, увеличен брой на тромбоцитите или левкоцитите, намалено тегло.

Редки: повишени стойности на чернодробните ензими.

Профилът на нежеланите събития по принцип е сходен в проучването MERLIN-TIMI 36. В това дългосрочно проучване е докладвана и остра бъбречна недостатъчност с честота, по-ниска от 1%, при пациенти на плацебо и при лекувани с ранолазин. Оценките при пациенти, които могат да се разглеждат като изложени на по-висок риск от нежелани събития, когато са на лечение с други антистенокардни лекарствени продукти, напр. пациенти с диабет, сърдечна недостатъчност от клас I и II или обструктивна болест на въздушните пътища, потвърждават, че тези състояния не са свързани с увеличаване на честотата на нежеланите събития от клинично значение.

Наблюдава се повишена честота на нежелани събития сред пациентите, лекувани с ранолазин в изпитването RIVER-PCI (вж. точка 5.1), при което на пациентите с непълна реваскуларизация след перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention, PCI) се прилага ранолазин до 1 000 mg два пъти дневно или плацебо за приблизително 70 седмици. В това проучване е налице по-висока честота на съобщаване на застойна сърдечна недостатъчност в групата на ранолазин (2,2% спрямо 1,0% при плацебо). Също така, преходни исхемични атаки се изявяват по-често при пациенти, лекувани с ранолазин 1 000 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо (съответно 1,0% спрямо 0,2%); честотата на инсулт между двете групи на лечение обаче е сходна (ранолазин 1,7% спрямо плацебо 1,5%).

Пациенти в старческа възраст, с увредена бъбречна функция и ниско тегло: По принцип нежелани събития се появяват по-често при пациенти в напреднала възраст и пациенти с бъбречно увреждане; видът на нежеланите събития при тези подгрупи обаче е сходен с наблюдаваните в общото население. От най-често съобщаваните, следните събития се появяват по-често при лечение с Ranexa (честоти с корекция за плацебо) при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години), отколкото при по-млади пациенти (< 75 години): запек (8% с/у 5%), гадене (6% с/у 3%), хипотония (5% с/у 1%) и повръщане (4% с/у 1%).

Най-често съобщаваните нежелани събития с плацебо-коригирани честоти при пациенти с леко или умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 30 -80 ml/min) в сравнение с тези с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min) включват: запек (8% с/у 4%), световъртеж (7% с/у 5%) и гадене (4% с/у 2%).

По принцип видът и честотата на нежеланите събития, съобщени при пациенти с ниско телесно тегло (≤ 60 kg), са сходни на тези при пациенти с по-високо тегло (> 60 kg); честотите на следните чести нежелани събития с корекция за плацебо обаче са по-високи при пациенти с ниско телесно тегло, отколкото при по-тежки пациенти: гадене (14% с/у 2%), повръщане (6% с/у 1%) и хипотония (4% с/у 2%).

Лабораторни резултати: При здрави лица и при пациенти на лечение с Ranexa е наблюдавано леко и без клинично значение обратимо повишение на стойностите на серумния креатинин. Не се наблюдава свързана с тази находка бъбречна токсичност. В едно проучване на бъбречната функция при здрави доброволци се установява намаляване на креатининовия клирънс без

промяна на скоростта на гломеруларната филтрация, което съответства на инхибиция на реналната тубулна секреция на креатинина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение У](#).

4.9 Предозиране

В едно проучване за поносимост към високи перорални дози при пациенти със стенокардия честотата на световъртежа, гаденето и повръщането се увеличава по зависим от дозата начин. В допълнение към тези нежелани събития, в едно проучване на предозирането по интравенозен път при здрави доброволци са наблюдавани диплопия, летаргия и синкоп. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследяван отблизо и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Приблизително 62% от циркулиращия ранолазин е свързан с плазмени протеини и по тази причина е малко вероятно постигането на пълен клирънс чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други сърдечни препарати, АТС код: С01ЕВ18

Механизъм на действие: До голяма степен механизмът на действие на ранолазин е неизвестен. Ранолазин може да има известни антистенокардни ефекти чрез инхибиране на късния ток на натрия в сърдечните клетки. Това намалява вътреклетъчното натрупване на натрий и следователно понижава вътреклетъчното свръхнатоварване с калций. Счита се, че чрез своето действие за намаляване на късния ток на натрия ранолазин редуцира тези вътреклетъчни йонни дисбаланси по време на исхемия. Очаква се тази редукция на клетъчното свръхнатоварване с калций да подобри миокардната релаксация и по този начин да намали левокамерната диастолна ригидност. Клинични доказателства за инхибиране на късния ток на натрия от ранолазин се установяват в лицето на значително скъсяване на QTc интервала и подобряване на диастолната релаксация в едно проучване без заслепяване при 5 пациенти със синдрома на удължения QT-интервал (LQT3 с генната мутация SCN5A ΔKРQ).

Тези ефекти не зависят от промени на сърдечната честота, кръвното налягане или вазодилатацията.

Фармакодинамични ефекти

Хемодинамични ефекти: При пациенти, лекувани в контролирани проучвания или само с ранолазин, или с последния в комбинация с други антистенокардни лекарствени продукти, е наблюдавано минимално намаляване на средната стойност на сърдечната честота (< 2 удара в минута) и на средната стойност на систолното кръвно налягане (< 3 mm Hg).

Електрокардиографски ефекти: Свързано с дозата и плазмената концентрация увеличаване на QTc интервала (около 6 msec при 1 000 mg два пъти дневно), редукции на амплитудата на Т вълната и в някои случаи назъбени Т вълни са наблюдавани при пациенти, лекувани с Ranexa. Смята се, че тези ефекти на ранолазин върху повърхностната електрокардиограма се получават в резултат на потискане на бързия изправящ ток на калия, което удължава камерния акционен

потенциал и от инхибиране на късния ток на натрия, което скъсява камерния акционен потенциал. Един популационен анализ на комбинирани данни от 1 308 пациенти и здрави доброволци демонстрира средно увеличение на QTc от базисната стойност с 2,4 msec на 1 000 ng/ml плазмена концентрация на ранолазин. Тази стойност съответства на данни от клинични проучвания за целите на регистрацията, в които след дози от 500 и 750 mg два пъти дневно QTcF (корекция на Fridericia) се променя от базисната стойност със средно съответно 1,9 и 4,9 msec. Наклонът е по-голям при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

В едно голямо проучване на крайните резултати (MERLIN-TIMI 36) при 6 560 пациенти с остър коронарен синдром вследствие на нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST елевация (UA/NSTEMI ACS) няма разлика между Ranexa и плацебо по отношение на риска от обща смъртност (относителен риск ранолазин:плацебо 0,99), внезапна сърдечна смърт (относителен риск ранолазин:плацебо 0,87) или честотата на симптоматични документирани аритмии (3,0% срещу 3,1%).

Не са наблюдавани проаритмични ефекти при 3 162 пациенти, лекувани с Ranexa на базата на 7-дневен Holter мониторинг в проучването MERLIN-TIMI 36. Установява се значително по-ниска заболяемост от аритмии при пациенти, лекувани с Ranexa (80%), в сравнение с плацебо (87%), включително камерна тахикардия ≥ 8 удара (5% в сравнение с 8%).

Клинична ефикасност и безопасност: Клинични проучвания са демонстрирали ефикасността и безопасността на Ranexa за лечение на пациенти с хронична стенокардия, когато е прилаган самостоятелно или когато ползата от други антистенокардни лекарствени продукти е субоптимална.

В основното проучване за целите на регистрацията CARISA препаратът Ranexa е добавен към лечение с атенолол 50 mg веднъж дневно, амлодипин 5 mg веднъж дневно или дилтиазем 180 mg веднъж дневно. Осемстотин двадесет и трима пациенти (23% жени) са рандомизирани за подлагане на 12-седмично лечение с Ranexa 750 mg два пъти дневно, 1 000 mg два пъти дневно или плацебо. И при двете дози, Ranexa показва по-голяма ефикасност от плацебо за удължаване на времето за физическо натоварване при най-ниска концентрация на 12-тата седмица и за двете проучвани дози, когато се използва като добавъчна терапия. Не съществува обаче разлика по отношение на продължителността на физическото натоварване между двете дози (24 секунди в сравнение с плацебо; $p \leq 0.03$)

Ranexa води до значимо намаляване на броя на стенокардните пристъпи за седмица и на консумацията на бързодействащ нитроглицерин в сравнение с плацебо. По време на лечението не се развива привикване към ранолазин, а след рязко спиране на приема не се наблюдава ребаунд ефект на увеличаване на стенокардните пристъпи. При жените подобряването на продължителността на физическото натоварване е около 33% от това при мъжете при ниво на дозата от 1 000 mg два пъти дневно. Мъжете и жените обаче имат сходно намаляване на честотата на стенокардните пристъпи и на консумацията на нитроглицерин. Като се имат предвид зависимите от дозата нежелани реакции и сходната ефикасност при 750 и 1 000 mg два пъти дневно, се препоръчва максимална доза от 750 mg два пъти дневно.

Във второ проучване – ERICA – Ranexa е добавен към лечение с амлодипин 10 mg веднъж дневно (максималната разрешена доза). Петстотин шестдесет и пет пациенти са рандомизирани да получават начална доза Ranexa 500 mg два пъти дневно или плацебо за 1 седмица, последвано от 6-седмично лечение с Ranexa 1 000 mg два пъти дневно или плацебо, в допълнение към едновременно лечение с амлодипин 10 mg веднъж дневно. В допълнение 45% от популацията на проучването също получава дългодействащи нитрати. Ranexa води до значимо намаляване на броя на стенокардните пристъпи на седмица ($p = 0,028$) и на консумацията на бързодействащ нитроглицерин ($p = 0,014$) в сравнение с плацебо. Както средният брой на стенокардните пристъпи, така и броят на консумираните таблетки нитроглицерин намалява с приблизително един/а на седмица.

В основното проучване за установяване на дозата – MARISA – ранолазин е използван като монотерапия. Сто деветдесет и един пациенти са рандомизирани за лечение с Ranexa 500 mg два пъти дневно, 1 000 mg два пъти дневно и съответно плацебо, всяко лечение по 1 седмица с кръстосан дизайн. Ranexa значително превъзхожда плацебо по отношение на удължаването на времето за физическо натоварване, времето до стенокарден пристъп и времето до депресия на ST сегмента с 1 mm, при всички проучени дози, с наблюдавана зависимост доза-отговор. Подобряването на продължителността на физическото натоварване е статистически значимо в сравнение с плацебо при всичките три дози на ранолазин, от 24 секунди при 500 mg два пъти дневно до 46 секунди при 1500 mg два пъти дневно, като показва свързано с дозата повлияване. В това проучване физическото натоварване е с най-голяма продължителност в групата с 1 500 mg; появява се обаче диспропорционално увеличение на нежеланите реакции и дозата от 1 500 mg не е проучвана по-нататък.

В едно голямо проучване на крайните резултати (MERLIN-TIMI 36) при 6 560 пациенти с ОКС с нестабилна стенокардия/миокарден инфаркт без ST елевация не се наблюдава разлика в риска от обща смъртност (относителен риск ранолазин:плацебо 0,99), внезапна сърдечна смърт (относителен риск ранолазин:плацебо 0,87) или в честотата на симптоматичните документирани аритмии (3,0% с/у 3,1%) между Ranexa и плацебо след добавяне към стандартното медикаментозно лечение (включващо бета-блокери, блокери на калциевите канали, нитрати, антитромбоцитни средства, липидопонижаващи лекарствени продукти и АСЕ-инхибитори). Приблизително половината от пациентите в MERLIN-TIMI 36 имат анамнеза за стенокардия. Резултатите показват, че продължителността на физическото натоварване е с 31 секунди по-голяма при пациентите на ранолазин в сравнение с тези на плацебо ($p = 0,002$). Сиатълският въпросник за стенокардията показва значими ефекти в няколко измерения, включително при честотата на стенокардните пристъпи ($p < 0,001$), в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

В контролираните клинични проучвания е включен малък брой участници, принадлежащи към бялата раса; затова не може да бъде направено заключение относно ефекта и безопасността при другите раси.

В изпитване (RIVER-PCI) фаза 3, двойносляпо, плацебо-контролирано, зависещо от определени събития при 2 604 пациенти на възраст ≥ 18 години с анамнеза за хронична стенокардия и непълна реваascularизация след перкутанна коронарна интервенция (PCI), дозата се увеличава до 1 000 mg два пъти дневно (дозировка, която не е одобрена в настоящата КХП). Не се наблюдават значими разлики в съставната първична крайна точка (време до изява на реваascularизация поради исхемия или на хоспитализация поради исхемия без реваascularизация) в групата на ранолазин (26,2%) спрямо групата на плацебо (28,3%), съотношение на риска 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Рискът от обща смъртност, сърдечносъдова смъртност или голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE) и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност е сходен между групите на лечение в общата популация. MACE обаче се съобщават по-често при пациенти ≥ 75 години, лекувани с ранолазин в сравнение с плацебо (съответно 17,0% спрямо 11,3%). Освен това е налице числено увеличение в общата смъртност при пациенти ≥ 75 години (9,2% спрямо 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Максимални плазмени концентрации (C_{max}) обикновено се наблюдават 2 до 6 часа след перорално приложение на Ranexa. Равновесно състояние (steady state) обикновено се постига в рамките на 3 дни при дозиране два пъти дневно.

Резорбция: Средната абсолютна бионаличност на ранолазин след перорално приложение на ранолазин таблетки с незабавно освобождаване е в границите 35–50% с голяма интериндивидуална вариабилност. Експозицията към Ranexa се увеличава повече, отколкото пропорционално на дозата. С увеличаване на дозата от 500 mg на 1 000 mg два пъти дневно се

наблюдава 2,5 до 3-кратно увеличаване на AUC в равновесно състояние (steady-state). В едно фармакокинетично проучване върху здрави доброволци C_{max} в равновесно състояние (steady-state) е средно приблизително 1 770 (SD 1040) ng/ml, а AUC_{0-12} в равновесно състояние (steady-state) е средно 13 700 (SD 8290) ng x h/ml, след доза от 500 mg два пъти дневно. Храната не влияе върху скоростта и степента на резорбция на ранолазин.

Разпределение: Приблизително 62% от количеството ранолазин се свързва с плазмените протеини, главно с алфа-1 кисел гликопротеин и слабо с албумин. Средният обем на разпределение (V_{ss}) в равновесно състояние (steady-state) е около 180 l.

Елиминиране: Ранолазин се елиминира главно по метаболитен път. По-малко от 5% от дозата се екскретира непроменена в урината и изпражненията. След перорално приложение на еднократна доза от 500 mg [^{14}C]-ранолазин на здрави лица, 73% от радиоактивността показва аналитичен добив в урината, а 25% в изпражненията.

Клирънсът на ранолазин е зависим от дозата, намалява с увеличаване на дозата. Полуживотът на елиминиране е около 2-3 часа след интравенозно приложение. Терминалният полуживот в равновесно състояние (steady state) след перорално приложение на ранолазин е около 7 часа поради ограниченото от скоростта на абсорбция елиминиране.

Биотрансформация: Ранолазин бива подложен на бърз и пълен метаболизъм. При здрави млади пълнолетни лица ранолазин отговаря за приблизително 13% от радиоактивността в плазмата след еднократна перорална доза от 500 mg [^{14}C]-ранолазин. Голям брой метаболити са идентифицирани в човешка плазма (47 метаболита), урина (> 100 метаболита) и изпражнения (25 метаболита). Идентифицирани са 14 първостепенни пътя, от които най-важни са O-деметирирането и N-деалкилирането. *In vitro* проучвания с използване на човешки чернодробни микрозоми показват, че ранолазин се метаболизира главно от CYP3A4, но също и от CYP2D6. При 500 mg два пъти дневно лицата с липсваща CYP2D6 активност (бавни метаболитатори) имат 62% по-висока AUC, отколкото лицата с наличие на метаболизиращ капацитет на CYP2D6 (бързи метаболитатори). Кореспондиращата разлика при 1 000 mg два пъти дневно е 25%.

Специални популации

Влиянието на различни фактори върху фармакокинетиката на ранолазин е анализирано в една фармакокинетична оценка на популационно ниво при 928 пациенти със стенокардия и при здрави лица.

Ефекти на пола: Полът няма ефект от клинично значение върху фармакокинетичните параметри.

Пациенти в напреднала възраст: Сама по себе си възрастта няма ефект от клинично значение върху фармакокинетичните параметри. При пациентите в напреднала възраст обаче може да се наблюдава увеличена експозиция към ранолазин поради свързано с възрастта намаляване на бъбречната функция.

Телесно тегло: Изчислено е, че експозицията при пациенти с тегло 40 kg е 1,4 пъти по-висока в сравнение с пациенти с тегло 70 kg.

ХСН: Изчислява се, че при ХСН от клас III и IV по NYHA има около 1,3 пъти по-високи плазмени концентрации.

Увредена бъбречна функция: В едно проучване за оценка на влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на ранолазин, AUC на последния е средно от 1,7 до 2 пъти по-висока при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съществува голяма интериндивидуална вариабилност по отношение на

AUC при пациенти с увредена бъбречна функция. AUC на метаболитите се увеличава с намаляването на бъбречната функция. AUC на един фармакологично активен метаболит на ранолазин е увеличена 5 пъти при пациенти с тежко увредена бъбречна функция.

Във фармакокинетичния анализ на популационна основа се изчислява наличие на увеличение от 1,2 пъти на експозицията към ранолазин при пациенти с умерено увреждане (креатининов клирънс 40 ml/min). При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 10–30 ml/min) се изчислява увеличение от 1,3 до 1,8 пъти на експозицията към ранолазин.

Не е оценено влиянието на диализата върху фармакокинетиката на ранолазин.

Увредена чернодробна функция: Фармакокинетиката на ранолазин е оценена при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция. Няма данни за пациенти с тежко увредена чернодробна функция. AUC на ранолазин остава непроменена при пациенти с леко увредена чернодробна функция, но се увеличава 1,8 пъти при пациенти с умерено увреждане. Удължаването на QT е по-изразено при тези пациенти.

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри на ранолазин не са проучвани в педиатрични популации (< 18 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ненаблюдавани в клинични проучвания, но установени при животни нежелани реакции при нива, близки до клиничната експозиция, са, както следва: Ранолазин се свързва с конвулсии и увеличена смъртност при плъхове и кучета при плазмени концентрации, приблизително 3 пъти по-високи, отколкото предложената максимална клинична доза.

Проучвания за хронична токсичност при плъхове показват, че лечението е свързано с промени в надбъбреците при експозиции, малко по-високи от наблюдаваните при клинични пациенти. Този ефект е свързан с повишени плазмени концентрации на холестерола. При хора не се установяват подобни промени. При хора не се установява ефект върху адренкортикалната ос.

Не се наблюдава значимо увеличение на заболяемостта от какъвто и да е вид тумори в дългосрочни проучвания за канцерогенност при дози ранолазин до 50 mg/kg/ден (150 mg/m²/ден) при мишки и 150 mg/kg/ден (900 mg/m²/ден) при плъхове. Тези дози са еквивалентни съответно на дози 0,1 и 0,8 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза от 2 грама при човека на база mg/m² и представляват максимално поносимите дози при тези видове.

Признаци на ембрионална и майчина токсичност, но не и на тератогенност, са наблюдавани при дози на ранолазин до 400 mg/kg/ден (2 400 mg/m²/ден) при плъхове и 150 mg/kg/ден (1 800 mg/m²/ден) при зайци. Тези дози представляват съответно 2,7 и 2 пъти максималната препоръчвана доза при човека.

Проучвания при животни, не показват директни или индиректни вредни ефекти на ранолазин върху фертилитета на мъжките и женските.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества за всички таблетки ранолазин с удължено освобождаване:

Карнаубски восък

Хипромелоза

Магнезиев стеарат

Кополимер метакрилова киселина-етил акрилат (1:1)

Микрокристална целулоза
Натриев хидроксид
Титаниев диоксид

Допълнителни помощни вещества за таблетката от 750 mg:

Глицерол триацетат
Монохидратна лактоза
Синьо № 1/брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133) и жълто № 5/гартразинов алуминиев лак (E102)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опаковка блистер: 5 години
Опаковка бутилка: 4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC/алуминиеви блистери по 15 или 20 таблетки на блистерна карта. Всяка опаковка съдържа 2, 3 или 5 блистерни карти (30, 60 или 100 таблетки) или една HDPE бутилка съдържа 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/462/005 60 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/006 60 таблетки в бутилка
EU/1/08/462/011 30 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/012 100 таблетки в блистерна опаковка

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 09 юли 2008 г.
Дата на последно подновяване: 06 март 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Fine Foods N.T.M. SpA
Via dell'Artigianato 8/10
24041 Brembate (BG)
Италия

или

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

или

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

или

Fine Foods N.T.M. SpA
Via R. Follereau 25
24027 Nembro (BG)
Италия

Печатаната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партидата.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава на всеки три години.

Когато подаването на периодичен актуализирани доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те трябва да се подават едновременно.

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

ПКП – която е поставена в картонената опаковка – трябва да включва следните ключови послания (вижте също Приложение IIIА):

Информацията за медицинските специалисти

ПКП трябва да включва следната информация за сведение на медицинските специалисти относно Rapexa:

- Да правят справка в КХП на Rapexa, преди да предписват каквито и да са лекарства на пациента, тъй като съществува потенциал за лекарствени взаимодействия, които трябва да бъдат отчетени;
- Rapexa е противопоказана при пациенти, приемащи:
 - Мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол, HIV-протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин, нефазодон);
 - Антиаритмични средства от клас Ia (напр. хинидин) или от клас III (напр. дофетилид, соталол), различни от амиодарон.
- Може да се наложи намаляване на дозата на Rapexa, когато се комбинира с:
 - Умерени СУРЗА4 инхибитори (напр. дилтиазем, еритромицин, флуконазол);
 - P-гр инхибитори (напр. циклоспорин, верапамил).
- Rapexa трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти:
 - приемащи определени други лекарства, упоменати в информацията за продукта;
 - при които са налице определени други фактори на риска, изброени в информацията за продукта.
- Да информират пациента относно наличието на потенциал за взаимодействие с други лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание, и да уведомят пациента, че при появяване на световъртеж, гадене или повръщане трябва да се свърже с лекаря си.

Информация за пациента

ПКП трябва да включва следната информация за пациента:

- Картата трябва да се показва на всеки лекар, ангажиран с лечението на пациента;
- Преди започване на лечение с Rapexa пациентът трябва да съобщи на своя лекар дали страда от някое от следните състояния:
 - бъбречни проблеми;
 - чернодробни проблеми;

- имал ли е някога електрокардиограма (ЕКГ) извън нормата;
 - дали приема лекарства за лечение на епилепсия, бактериална или гъбична инфекция, HIV-инфекция, депресия или нарушения на сърдечния ритъм;
 - дали приема билката жълт кантарион;
 - дали приема противоалергични средства
 - дали приема лекарства за понижаване на холестерола
 - дали приема лекарства за понижаване на риска от отхвърляне на трансплантирани органи
- По време на лечението с Rapexa пациентът трябва:
 - да не пие сок от грейпфрут;
 - да се обади на своя лекар, ако почувства замаяност, гадене или повръщане, или получи някакви неочаквани симптоми след започване на Rapexa.
 - Да прави справки в листовката на Rapexa за повече информация;
 - Да помни да носи списък с всички други лекарства, които приема, при всяко посещение при медицинския специалист.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ш
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка, съдържаща блистерни ленти, или опаковка, съдържаща бутилка от HDPE с етикет

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ранеха 375 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 375 mg ранолазин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Таблетките да се поглъщат цели. Да не се дъвчат.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/462/001 60 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/002 60 таблетки в бутилка
EU/1/08/462/007 30 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/008 100 таблетки в блистерна опаковка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Отворете тук
Извадете отвътре Сигналната карта за пациента.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rapexa 375 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

PVC/PVDC/алуминиеви блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ranexa 375 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International O.L. S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка, съдържаща блистерни ленти, или опаковка, съдържаща бутилка от HDPE с етикет.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ранеха 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 500 mg ранолазин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Таблетките да се поглъщат цели. Да не се дъвчат.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/462/003 60 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/004 60 таблетки в бутилка
EU/1/08/462/009 30 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/010 100 таблетки в блистерна опаковка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Отворете тук
Извадете отвътре Сигналната карта за пациента.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rapexa 500 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

PVC/PVDC/алуминиеви блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ranexa 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International O.L. S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка, съдържаща блистерни ленти, или опаковка, съдържаща бутилка от HDPE с етикет.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ранеха 750 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 750 mg ранолазин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа оцветител Е102 и лактоза, за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Таблетките да се поглъщат цели. Да не се дъвчат.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/462/005 60 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/006 60 таблетки в бутилка
EU/1/08/462/011 30 таблетки в блистерна опаковка
EU/1/08/462/012 100 таблетки в блистерна опаковка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Отворете тук
Извадете отвътре Сигналната карта за пациента.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ranexa 750 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

PVC/PVDC/алуминиеви блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ranexa 750 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International O.L. S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ИЗДЪРПАЙТЕ

<p>Rapexa® Сигнална карта за пациента (Носете тази карта винаги със себе си)</p> <p><u>Информация за пациента</u></p> <p>Тази карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете, преди да Ви се предпише Rapexa и по време на лечението с Rapexa.</p> <ul style="list-style-type: none">• Показвайте тази карта на всеки лекар, който Ви лекува. <p><u>Преди лечение с Rapexa</u></p> <p>Преди да приемете Rapexa, информирайте Вашия лекар, ако:</p> <ul style="list-style-type: none">• имате проблеми с бъбреците;• имате проблеми с черния дроб;• някога сте имали отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ);• ако приемате лекарства за лечение на епилепсия, бактериални или гъбични инфекции, ХИВ инфекция, депресия или нарушен сърдечен ритъм;• ако приемате билката жълт кантарион (St John's Wort);• ако приемате лекарства за лечение на алергия;• приемате лекарства за понижаване на холестерола;• приемате лекарства за понижаване на риска от отхвърляне на трансплантирани органи	<p><u>По време на лечение с Rapexa</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Не приемайте сок от грейпфрут, докато приемате Rapexa.• Обадете се на Вашия лекар, ако Ви се вие свят или сте отпаднали, ако се почувствате отпаднали или се появи някой неочакван симптом, след като сте започнали да приемате Rapexa. <p>Дати на лечението с Rapexa:</p> <p>Начало.....</p> <ul style="list-style-type: none">• Прочетете листовката на Rapexa за повече информация.• Моля, уверете се, че носите със себе си списък на всички други Ваши лекарства по време на всяко посещение при лекар. <p>Име на пациента:</p> <p>Име на лекаря:</p> <p>Телефон на лекаря:</p>
---	--

ИЗДЪРПАЙТЕ

<p>Ranexa Сигнална карта за пациента (Информация за медицински специалисти)</p> <p>Пациентът, който носи тази карта, приема Ranexa за симптоматична ангина пекторис.</p> <p>Моля, прочетете КХП, преди да предпришете което и да е лекарство на този пациент, тъй като са възможни лекарствени взаимодействия, които трябва да се имат предвид.</p> <p><u>Ranexa е противопоказан при пациенти, приемащи:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• мощни инхибитори на СYP3A4 (например итраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол, ХИВ-протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин, нефазодон);• клас Ia (например, квинидин) или клас III (например дофетилид, соталол) антиаритмици, различни от амиодарон.	<p><u>Намаляване на дозата на Ranexa може да е необходимо при едновременно приемане с:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• умерени инхибитори на СYP3A4 (например дилтиазем, еритромицин, флуконазол);• инхибитори на P-gp (например циклоспорин, верапамил). <p><u>Необходимо е повишено внимание при предписване на Ranexa на пациенти:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• приемащи определени други лекарства, описани в информацията за продукта;• с определени други рискови фактори, описани в информацията за продукта. <p>Информирайте пациента за възможността от взаимодействие с други предписани лекарствени продукти, както и че трябва да се свърже с лекаря си в случай на замаяност, гадене или повръщане.</p> <p>Моля, прочетете КХП на Ranexa за допълнителни препоръки.</p> <p>За лекарствена информация: Безплатен телефон: xxxx-xxx-xxxx</p>
---	--

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ranexa 375 mg таблетки с удължено освобождаване
Ranexa 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Ranexa 750 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин (Ranolazine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

В допълнение към настоящата листовка, в кутията ще намерите предупредителна карта за пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете, преди да получите Ranexa и по време на лечението с Ranexa.

- Запазете тази листовка и предупредителната карта за пациента. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Винаги показвайте Вашата предупредителна карта за пациента на всеки лекар, участващ в лечението Ви, включително на лекарите, лекуващи състояния различни от стенокардия.
- Ако обичате, носете със себе си списък с всички други лекарства, които приемате, при всяко посещение при медицински специалист.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Ranexa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ranexa
3. Как да приемате Ranexa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ranexa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява RANEXA и за какво се използва

Ranexa е препарат, който се използва в комбинация с други препарати за лечение на стенокардия (гърдна жаба), при която оплакванията са от болка зад гърдната кост или неприятно чувство, които можете да усещате по цялото продължение на горната част на тялото Ви между шията и горната част на корема, често предизвиквани от физическо натоварване или твърде голяма активност.

Ако не се чувствате по-добре или състоянието Ви се влоши, трябва да потърсите лекарска помощ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RANEXA

Не приемайте Ranexa

- ако сте алергични към ранолазин или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.
- ако имате сериозни бъбречни проблеми.
- ако имате умерени или тежки чернодробни проблеми.

- ако използвате някои лекарства за лечение на бактериални инфекции (кларитромицин, телитромицин), гъбични инфекции (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол), инфекция с HIV (протеазни инхибитори), депресия (нефазодон) или разстройства на сърдечния ритъм (напр. хинидин, дофетилид или соталол).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Rapexa:

- ако имате леки до умерени бъбречни проблеми.
- ако имате леки чернодробни проблеми.
- ако сте имали електрокардиограма (ЕКГ) извън нормата.
- ако сте в напреднала възраст.
- ако сте с ниско тегло (60 kg или по-малко).
- ако имате сърдечна недостатъчност.

Вашият лекар може да реши да Ви намали дозата или да предприеме други предпазни мерки, ако някое от горепосочените се отнася за Вас.

Употреба на други лекарства и Rapexa

Не използвайте следните лекарства, ако приемате Rapexa:

- някои лекарства за лечение на бактериални инфекции (кларитромицин, телитромицин), гъбични инфекции (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол), инфекция с HIV (протеазни инхибитори), депресия (нефазодон) или разстройства на сърдечния ритъм (напр. хинидин, дофетилид или соталол).

Преди да започнете да приемате Rapexa, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате:

- някои лекарства за лечение на бактериални инфекции (еритромицин) или гъбични инфекции (флуконазол), лекарство за предотвратяване отхвърлянето на трансплантиран орган (циклоспорин), или ако вземате някои таблетки за сърце като дилтиазем или верапамил. Тези лекарства могат да причинят увеличаване на броя на нежеланите реакции като световъртеж, гадене или повръщане, които са възможни нежелани реакции на Rapexa (вж. точка 4). Вашият лекар може да реши да Ви понижи дозата.
- лекарства за лечение на епилепсия или друго неврологично разстройство (напр. фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал); рифампицин по повод на инфекция (напр. туберкулоза); или билката жълт кантарион, тъй като тези лекарства могат да намалят ефективността на Rapexa.
- лекарства за сърдечно-съдовата система, съдържащи дигоксин или метопролол, тъй като Вашият лекар може да прецени да промени дозата на това лекарство, докато приемате Rapexa.
- някои лекарства за лечение на алергии (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин), разстройства на сърдечния ритъм (напр. дизопирамид, прокаинамид) и депресия (напр. имипрамин, доксефин, амитриптилин), тъй като тези лекарства могат да се отразят на Вашето ЕКГ.
- определени лекарства за лечение на депресия (бупропион), психоза, инфекция с HIV (ефавиренц) или рак (циклофосфамид).
- определени лекарства за лечение на високи нива на холестерол в кръвта (напр. симвастатин, ловастатин, аторвастатин). Тези лекарства може да причинят мускулна болка и мускулно увреждане. Вашият лекар може да реши да промени дозата на това лекарство, докато приемате Rapexa.
- определени лекарства, прилагани за предпазване от отхвърляне на трансплантиран орган (напр. такролимус, циклоспорин, сиролимус, еверолимус), тъй като Вашият лекар може да реши да промени дозата на това лекарство, докато приемате Rapexa.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ранеха с храни и напитки

Ранеха може да се приемат със или без храна. По време на лечение с Ранеха не трябва да пиете сок от грейпфрут.

Бременност

Ако сте бременна, не трябва да приемате Ранеха, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал да направите това.

Кърмене

Ако кърмите, не трябва да приемате Ранеха. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Ранеха върху способността за шофиране и работа с машини. Посъветвайте се с Вашия лекар относно шофирането и работата с машини.

Ранеха може да причини нежелани реакции като световъртеж (честа), замъглено виждане (нечеста), обърканост (нечесто), халюцинации (нечесто), двойно виждане (нечесто), проблеми с координацията (рядко), които могат да се отразят на Вашата способност да шофирате или да работите с машини. Ако получите тези симптоми, не шофирайте или работете с машини до тяхното пълно отзвучаване.

Ранеха 750 mg таблетки с удължено освобождаване съдържат азооцветителя Е102. Този оцветител може да предизвика алергични реакции.

Ранеха 750 mg таблетки с удължено освобождаване съдържат монохидратна лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него/нея, преди да започнете да приемате този лекарствен продукт .

3. Как да приемате RANEXA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Винаги поглъщайте таблетките цели с вода. Не трошете, не смучете, не дъвчете таблетките и не ги чупете наполовина, тъй като това може да се отрази на начина, по който лекарството се освобождава от таблетките в организма Ви.

Началната доза за възрастни е една таблетка от 375 mg два пъти дневно. След 2–4 седмици Вашият лекар може да увеличи дозата, за да постигне желаните ефект. Максималната доза Ранеха е 750 mg два пъти дневно.

Важно е да информирате Вашия лекар, ако получите нежелани реакции като световъртеж или гадене или повръщане. Вашият лекар може да Ви намали дозата или ако това не е достатъчно, да спре лечението с Ранеха.

Употреба при деца и юноши

Деца и юноши под 18-годишна възраст не трябва да приемат Ранеха.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ранеха

Ако случайно приемете твърде много таблетки Ранеха или приемете по-висока доза от препоръчаната от Вашия лекар, важно е веднага да го/я информирате за това. Ако не можете да

влезете в контакт с Вашия лекар, отидете в най-близкото спешно отделение. Вземете с Вас всички останали таблетки, включително опаковката и кутията, така че болничният персонал да се ориентира лесно какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Rapexa

Ако сте забравили да вземете дадена доза, приемете я веднага щом си спомните, освен ако не е приближило времето (по-малко от 6 часа) за прием на следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва незабавно да спрете да приемате Rapexa и да потърсите Вашия лекар, ако получите следните симптоми на ангиоедем, което е рядко състояние, но може да бъде тежко:

- оток на лицето, езика или гърлото;
- трудно преглъщане;
- уртикария или затруднено дишане.

Информирайте Вашия лекар, ако получите честите нежелани реакции като световъртеж или гадене или повръщане. Вашият лекар може да намали дозата или да спре лечението с Rapexa.

Други нежелани реакции, които можете да получите, са, както следва:

Чести нежелани реакции (появяват се при 1 до 10 потребители на 100) са:

- Запек
- Замаяност
- Главоболие
- Неразположение, повръщане
- Чувство за слабост

Нечести нежелани реакции (появяват се при 1 до 10 потребители на 1 000) са:

- Променена чувствителност
- Тревожност, трудно заспиване, обърканост, халюцинации
- Замъглено виждане, нарушение на зрението
- Сетивни промени (допир или вкус), треперене, усещане за умора или мудност, сънливост, чувство за отмалялоост или прималвяване, световъртеж при изправяне
- Тъмна урина, кръв в урината, трудно уриниране
- Дехидратация
- Трудно дишане, кашлица, кръвотечение от носа
- Двойно виждане
- Обилно потене, сърбеж
- Чувство за отичане или подуване
- Горещи вълни, ниско кръвно налягане
- Увеличение на веществото, наречено креатинин, или увеличена урея в кръвта Ви, увеличен брой на тромбоцитите или белите кръвни телца, промени в ЕКГ записа на сърдечната дейност
- Ставен оток, болки в крайниците
- Загуба на апетит и/или загуба на тегло
- Мускулни крампи
- Звънене в ушите и/или усещане за въртеливо движение
- Стомашни болки или дискомфорт, нарушено храносмилане, сухост в устата или газове

Редки нежелани реакции (появяват се при 1 до 10 потребители на 10 000) са:

Невъзможност за уриниране
Абнормни лабораторни изследвания на черния дроб
Остра бъбречна недостатъчност
Променено усещане за мирис, изтръпване на устата или устните, нарушен слух
Студена пот, обрив
Проблеми с координацията
Спадане на кръвното налягане при изправяне
Замъгляване или загуба на съзнание
Дезориентация
Усещане за студ в ръцете и краката
Уртикария, алергична кожна реакция
Импотентност
Неспособност за ходене поради нарушено равновесие
Възпаление на панкреаса или червата
Загуба на памет
Стягане в гърлото
Ниско ниво на натрий в кръвта (хипонатриемия), което може да причини умора и обръкност, мускулни потрепвания, схващания и кома.

Съобщава се също за:
Мускулна слабост

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неписани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате RANEXA

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху всяка блистерна лента с таблетки и върху външната страна на опаковката и бутилката след "Годен до:". Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ranexa

Активната съставка в Ranexa е ранолазин. Всяка таблетка съдържа 375 mg, 500 mg или 750 mg ранолазин.

Другите съставки са: хипромелоза, магнезиев стеарат, кополимер метакрилова киселина-етил акрилат, микрокристална целулоза, натриев хидроксид, титаниев диоксид и карнаубски восък.

В зависимост от количеството на активното вещество в таблетката, обвивките съдържат също: 375 mg таблетка: макрогол, полисорбат 80, Синьо № 2/индигокармин алуминиев лак (E132)

500 mg таблетка: макрогол, талк, поливинилов алкохол-част хидролизиран, железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172)

750 mg таблетка: глицерол триацетат, монохидратна лактоза, Синьо № 1/брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133) и жълто № 5/тартразинов алуминиев лак (E102)

Как изглежда Rapexa и какво съдържа опаковката

Rapexa таблетки с удължено освобождаване са таблетки с овална форма.

Таблетките от 375 mg са бледосини с надпис 375 от едната страна.

Таблетките от 500 mg са светлооранжеви с надпис 500 от едната страна.

Таблетките от 750 mg са бледозелени с надпис 750 от едната страна.

Rapexa се доставя в опаковка, съдържаща 30, 60 или 100 таблетки в блистерни ленти или 60 таблетки в пластмасова бутилка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Люксембург

Производител

Fine Foods N.T.M. SpA

Via dell'Artigianato 8/10

24041 Brembate (BG)

Италия

или

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Германия

или

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Германия

или

Fine Foods N.T.M. SpA

Via R. Follereau 25

24027 Nembro (BG)

Италия

За допълнителна информация относно лекарствения продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

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

България
“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 96 55 365

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

Danmark
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

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

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

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v
SR
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {мм/гггг}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.