

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ранолазин СТАДА 375 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин СТАДА 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Ранолазин СТАДА 750 mg таблетки с удължено освобождаване

Ranolazine STADA 375 mg prolonged-release tablets
Ranolazine STADA 500 mg prolonged-release tablets
Ranolazine STADA 750 mg prolonged-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230089/90/91
Разрешение №	
BG/MA/MP -	63 684-6 09-10-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 375 mg ранолазин (*ranolazine*).
Всяка таблетка съдържа 500 mg ранолазин (*ranolazine*).
Всяка таблетка съдържа 750 mg ранолазин (*ranolazine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бяла продълговата изпъкнала филмирана таблетка с размери 15 mm × 7,2 mm и релефно означение „375“ от едната страна.

Бяла продълговата изпъкнала филмирана таблетка с размери 16,5 mm × 8 mm и релефно означение „500“ от едната страна.

Бяла продълговата, изпъкнала филмирана таблетка с размери 19 mm × 9,2 mm и релефно означение „750“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ранолазин СТАДА е показан при възрастни като допълваща терапия за симптоматично лечение на пациенти със стабилна стенокардия, при които заболяването не е оптимално контролирано или е налице непоносимост към антистенокардните средства от първа линия (като бета-блокери и/или калциеви антагонисти).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Възрастни: Препоръчителната начална доза Ранолазин СТАДА е 375 mg два пъти дневно. След 2-4 седмици дозата трябва да се титрира до 500 mg два пъти дневно, като според повлияването на пациента може допълнително да се титрира до препоръчителната максимална доза от 750 mg два пъти дневно (вж. точка 5.1).

Ако при пациента се появят свързани с лечението нежелани събития (напр. световъртеж, гадене или повръщане), може да е необходимо намаляване на дозата на Ранолазин СТАДА до 500 mg.



или 375 mg два пъти дневно. Ако след намаляване на дозата симптомите не отзвучат, лечението трябва да се преустанови.

Едновременно лечение с инхибитори на CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp): При пациенти, лекувани с умерени инхибитори на CYP3A4 (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 инхибитори на CYP3A4 е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5).

Бъбречно увреждане: При пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30–80 ml/min) се препоръчва внимателно титриране на дозата (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2). Ранолазин СТАДА е противопоказан при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернодробно увреждане: При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане се препоръчва внимателно титриране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Ранолазин СТАДА е противопоказан при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Старческа възраст: При пациенти в старческа възраст дозата трябва да се титрира с повишено внимание (вж. точка 4.4). В старческа възраст може да се наблюдава повишена експозиция към ранолазин поради свързано с възрастта намаляване на бъбречната функция (вж. точка 5.2). Честотата на нежелани събития е по-висока при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.8).

Ниско тегло: Честотата на нежелани 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 по NYHA) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ранолазин СТАДА при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките Ранолазин СТАДА трябва да се поглъщат цели и да не се разтрошават, 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 бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (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

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписва ранолазин или се увеличава дозата му при пациенти, при които се очаква повишена експозиция:



- Едновременно приложение на умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.2 и 4.5).
- Едновременно приложение на инхибитори на P-гр (вж. точки 4.2 и 4.5).
- Лека степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).
- Лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30–80 ml/min) (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).
- Старческа 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 по NYHA) (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с комбинация от тези фактори се очакват допълнителни повишения на експозицията.

Възможно е да се появят дозозависими странични ефекти. Ако Ранолазин СТАДА се използва при пациенти с комбинация от няколко от горепосочените фактори, нежеланите събития трябва да се проследяват често, дозата трябва да бъде намалена и ако е необходимо, лечението трябва да се преустанови.

Рискът от повишена експозиция в тези различни подгрупи, водеща до поява на нежелани събития, е по-висок при пациенти с липсваща активност на CYP2D6 (бавни метаболитатори), отколкото при хора с CYP2D6 метаболитъм (бързи метаболитатори) (вж. точка 5.2).

Горепосочените предпазни мерки се базират на риска при пациент, който е бавен метаболитатор по отношение на CYP2D, 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 необходимост от предпазни мерки. Ако статусът на пациента по отношение на CYP2D6 е бил определен (напр. чрез генотипизиране) или е известно от по-рано, че е бърз метаболитатор, Ранолазин СТАДА може да се използва с повишено внимание при такива пациенти, когато при тях се наблюдава комбинация от няколко от горепосочените рискови фактори.

Удължаване на QT-интервала: Ранолазин блокира I_{K_r} и удължава QTc-интервала по дозозависим начин. Популационен анализ 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. Поради това 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 удължаване на QT-интервала и пациенти, лекувани с лекарства, влияещи върху QTc-интервала (вж. също точка 4.5).

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

Бъбречно увреждане: С напредване на възрастта бъбречната функция намалява и затова по време на лечение с ранолазин е важно тя да се проследява редовно (вж. точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.2).

Натрий: Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка с удължено освобождаване, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ранолазин



Инхибитори на CYP3A4 или P-гр: Ранолазин е субстрат на цитохром CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 повишават плазмените концентрации на ранолазин. С повишението на плазмените концентрации може също да се увеличи вероятността за поява на зависими от дозата нежелани събития (напр. гадене, световъртеж). Едновременното лечение с 200 mg кетоконазол два пъти дневно по време на терапия с ранолазин увеличава AUC на ранолазин 3,0 до 3,9 пъти. Едновременно приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. итраконазол, кетоконазол, 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), който е умерено силен инхибитор на CYP3A4, води до зависимо от дозата увеличение от 1,5 до 2,4 пъти на средните концентрации на ранолазин в стационарно състояние. Препоръчва се внимателно титриране на дозата на Ранолазин СТАДА при пациенти на лечение с дилтиазем и други умерено силни инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, флуконазол). Може да е необходимо титриране до по-ниска доза на Ранолазин СТАДА (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ранолазин е субстрат на P-гр. Инхибиторите на P-гр (напр. циклоспорин, верапамил) повишават плазмените концентрации на ранолазин. Верапамил (120 mg три пъти дневно) увеличава 2,2 пъти концентрациите в стационарно състояние на ранолазин. При пациенти на лечение с инхибитори на P-гр се препоръчва внимателно титриране на дозата на Ранолазин СТАДА. Може да е необходимо титриране до по-ниска доза на Ранолазин СТАДА (вж. точки 4.2 и 4.4).

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

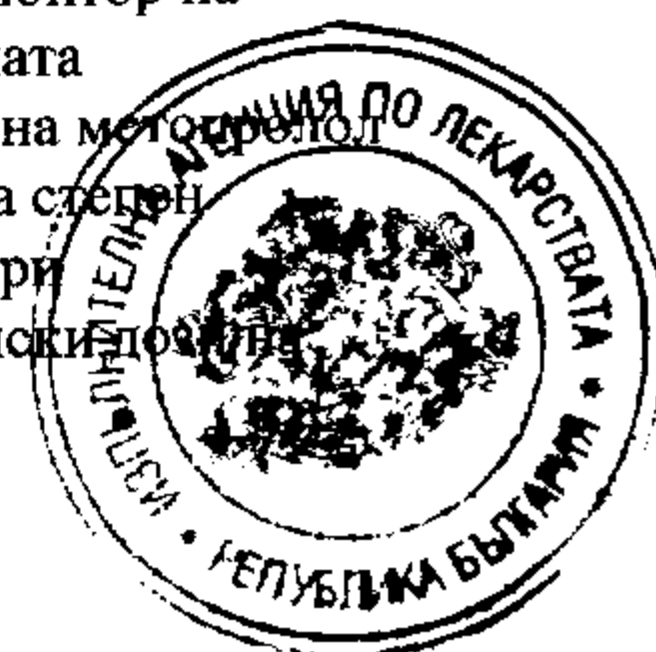
Инхибитори на CYP2D6: Ранолазин се метаболизира частично от CYP2D6; затова инхибиторите на този ензим могат да увеличат плазмените концентрации на ранолазин. В доза от 20 mg веднъж дневно мощният инхибитор на CYP2D6 пароксетин увеличава плазмените концентрации в стационарно състояние на ранолазин в доза 1 000 mg два пъти дневно средно 1,2 пъти. Не е необходима корекция на дозата. При доза 500 mg два пъти дневно, едновременното приложение с мощен инхибитор на CYP2D6 може 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 и може да увеличи плазмените концентрации на субстратите на P-гр или CYP3A4. Може да се повиши тъканното разпределение на лекарства, които се транспортират от P-гр.

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

На базата на наличните данни може да се предположи, че ранолазин е слаб инхибитор на CYP2D6. При приложение на ранолазин в доза 750 mg два пъти дневно плазмената концентрация на метопролол се увеличава 1,8 пъти. Поради това, експозицията на метопролол или други субстрати на CYP2D6 (напр. пропafenон и флекаинид или в по-малка степен трициклически антидепресанти и антипсихотични средства) може да се повиши при едновременно приложение с Ранолазин СТАДА и 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 ранолазин и дигоксин се съобщава за повишение на плазмените концентрации на дигоксин средно 1,5 пъти. По тази причина нивата на дигоксин трябва да се следят след започване и спиране на лечение с Ранолазин СТАДА.

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

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

При прием на Ранолазин СТАДА може да се обмисли намаляване на дозата на други статини, метаболизиращи от CYP3A4 (напр. ловастатин).

Такролимус, циклоспорин, сиролимус, еверолимус: След приложение на ранолазин при пациентите са наблюдавани повишени плазмени концентрации на такролимус, субстрат на CYP3A4. Препоръчително е проследяване на кръвните нива на такролимус при едновременно приложение с Ранолазин СТАДА, както и съответно коригиране на дозата на такролимус. Това също се препоръчва за други субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен интервал (напр. циклоспорин, сиролимус, еверолимус).

Лекарства, транспортирани чрез транспортера на органични катиони 2 (Organic Cation Transporter-2, OCT2): Плазмената експозиция на метформин (1 000 mg два пъти дневно) се повишава с 1,4 и 1,8 пъти при лица със захарен диабет тип 2, когато се прилага едновременно с ранолазин в доза 500 mg и 1 000 mg два пъти дневно, съответно. Експозицията на други субстрати на OCT2, включително, но не само пиндолол и вереницин, може да се повлияе в подобна степен.

Съществува теоретичен риск едновременното лечение с ранолазин и други лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала, да предизвика фармакодинамично взаимодействие и да увеличи 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, доксепин, амитриптилин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност: Има ограничени данни от употребата на ранолазин при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриотоксичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ранолазин СТАДА не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене: Не е известно дали ранолазин се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват екскреция на ранолазин в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Ранолазин СТАДА не трябва да се прилага в периода 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 ранолазин върху способността за шофиране и работа с машини. Ранолазин може да причини замаяност, замъглено зрение, 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 Ранолазин СТАДА, в повечето случаи са леки до умерени по тежест и често се развиват в рамките на първите 2 седмици от лечението. Съобщавани са по време на програмата за клинично разработване фаза 3, включваща общо 1 030 пациенти с хронична стенокардия, лекувани с ранолазин.

Нежеланите събития, за които се смята, че е възможно да са свързани с лечението, са изброени по-долу по системи, органен клас и абсолютна честота. Честотите 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.

С неизвестна честота: миоклонус.

Нарушения на очите

Нечести: замъглено зрение, нарушено зрение, диплопия.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго, тинитус.

Редки: нарушен слух.

Съдови нарушения

Нечести: горещи вълни, хипотония.

Редки: студени крайници, 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: коремна болка, сухота в устата, диспепсия, метеоризъм, 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: повишена концентрация на креатинин в кръвта, повишена концентрация на урея в кръвта, удължаване на коригирания QT-интервал, повишен брой на тромбоцитите или левкоцитите, намалено тегло.

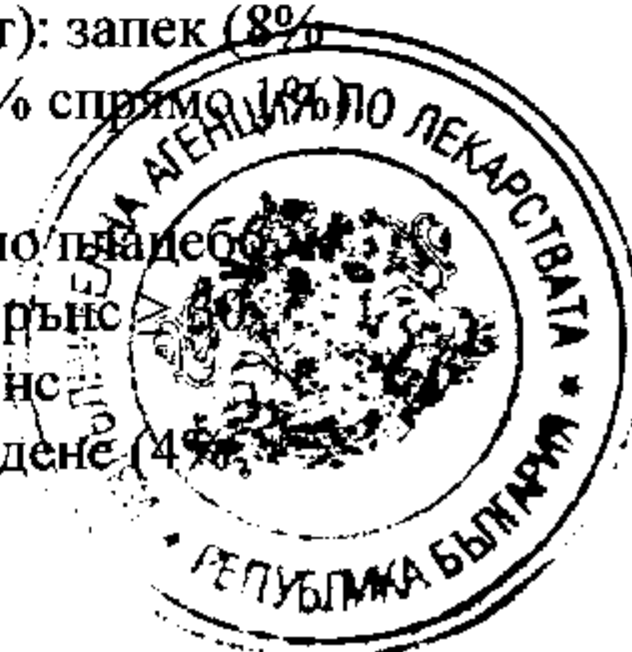
Редки: повишени стойности на чернодробните ензими.

Профилът на нежеланите събития в проучването MERLIN-TIMI 36 най-общо е сходен. 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. Оценяванията 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 дихателните пътища, потвърждават, че тези състояния не са свързани със клинично значимо увеличение на честотата на нежеланите събития.

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 проява на застойна сърдечна недостатъчност в групата на ранолазин (2,2% спрямо 1,0% при плацебо). Също така, преходни исхемични атаки се проявяват 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 инсулти между двете групи на лечение обаче е сходна (1,7% при ранолазин спрямо 1,5% при плацебо).

Старческа възраст, бъбречно увреждане и ниско тегло: В повечето случаи нежелани реакции се появяват по-често при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно увреждане; видът на нежеланите събития при тези подгрупи обаче е сходен с наблюдаваните в общата популация. Следните събития, които са от най-често съобщаваните, се появяват по-често при лечение с ранолазин (честоти, коригирани спрямо плацебо) при пациенти в старческа възраст (≥ 75 -годишна възраст), отколкото при по-млади пациенти (< 75 -годишна възраст): запек (8% спрямо 5%), гадене (6% спрямо 3%), хипотония (5% спрямо 1%) и повръщане (4% спрямо 1%).

Най-често съобщаваните нежелани събития и техните честоти, коригирани спрямо плацебо, при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min), в сравнение с тези с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 80 ml/min), включват: запек (8% спрямо 4%), световъртеж (7% спрямо 5%) и гадене (4% спрямо 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, коригирани спрямо плацебо, обаче, са по-високи при пациенти с ниско телесно тегло, отколкото при по-тежки пациенти: гадене (14% спрямо 2%), повръщане (6% спрямо 1%) и хипотония (4% спрямо 2%).

Лабораторни резултати: При здрави лица и при пациенти на лечение с ранолазин е наблюдавано леко и без клинично значение обратимо повишение на стойностите на серумния креатинин. Не се наблюдава свързана с тези находки бъбречна токсичност. В едно проучване на бъбречната функция при здрави доброволци се установява намаляване на креатининовия клирънс без промяна на скоростта на гломерулната филтрация, което съответства на инхибиция на бъбречната 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 на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В проучване за поносимост към високи перорални дози при пациенти със стенокардия честотата на проява на световъртеж, гадене и повръщане се повишава по дозозависим начин. В допълнение към тези нежелани събития, в едно проучване на предозиране при интравенозно приложение при здрави доброволци са наблюдавани диплопия, летаргия и синкоп. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследяван внимателно и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

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

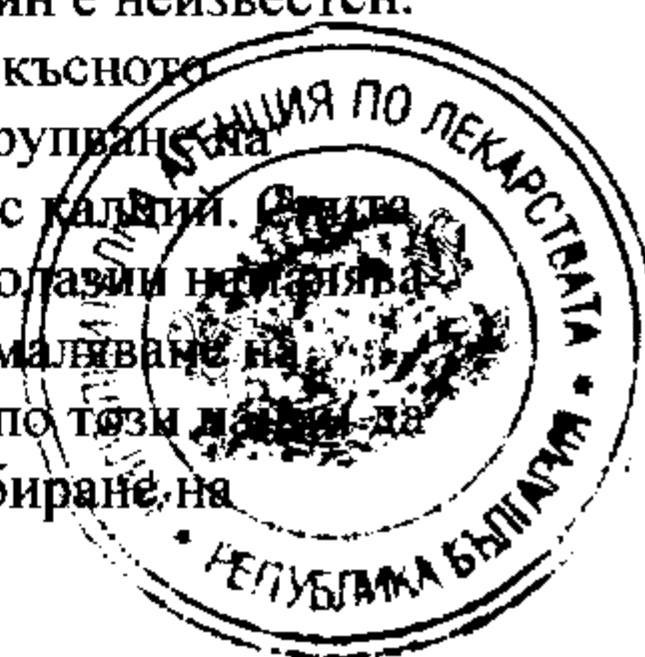
При постмаркетинговия опит има съобщения за умишлено предозиране с ранолазин, приет самостоятелно или в комбинация с други лекарства, с фатален изход.

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 късното навлизане на натрия в сърдечните клетки. Това намалява вътреклетъчното натрупване на натрий и като следствие от това понижава вътреклетъчното свръхнатоварване с калций. Счита се, че чрез своето действие за намаляване на късното навлизане на натрия, ранолазин намалява тези вътреклетъчни йонни дисбаланси по време на исхемия. Очаква се това намаляване на клетъчното свръхнатоварване с калций да подобри миокардната релаксация и по този начин да намали левокамерната диастолна ригидност. Клинично доказателство за инхибиране на



късното навлизане на натрий от ранолазин се предоставя от значителното скъсяване на QTc интервала и подобряването на диастолната релаксация в едно проучване без заслепяване при 5 пациенти със синдром на удължения QT-интервал (LQT3 с генната мутация SCN5A ΔKРQ).

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

Фармакодинамични ефекти

Хемодинамични ефекти: При пациенти, лекувани в контролирани проучвания с ранолазин самостоятелно или в комбинация с други антистенокардни лекарствени продукти, е наблюдавано минимално понижение 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 увеличение на QTc интервала (около 6 msec при 1 000 mg два пъти дневно), редукиции на амплитудата на Т вълната и в някои случаи назъбени Т вълни са наблюдавани при пациенти, лекувани с ранолазин. Смята се, че тези ефекти на ранолазин върху повърхностната електрокардиограма се получават в резултат на потискане на бързото реполяризационно излизане на калия от клетката, което удължава камерния акционен потенциал, и от инхибиране на късното навлизане на натрия, което скъсява камерния акционен потенциал. Един популационен анализ на комбинирани данни от 1 308 пациенти и здрави доброволци показва средно увеличение на QTc в сравнение с изходната стойност с 2,4 msec на 1 000 ng/ml плазмена концентрация на ранолазин. Тази стойност съответства на данни от основни клинични проучвания, в които след дози от 500 и 750 mg два пъти дневно QTcF (корекция на Fridericia) се променя съответно със средно 1,9 и 4,9 msec в сравнение с изходната стойност. Наклонът на кривата е по-голям при пациенти с клинично значимо чернодробно увреждане.

В 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 ранолазин 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% спрямо 3,1%).

Не са наблюдавани аритмогенни ефекти при 3 162 пациенти, лекувани с ранолазин, при 7-дневно Холтер-мониторирание в проучването MERLIN-TIMI 36. Установена е значително по-ниска честота на проява на аритмии при пациенти, лекувани с ранолазин (80%) в сравнение с плацебо (87%), включително камерна тахикардия ≥ 8 удара (5% спрямо 8%).

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

В основното проучване CARISA ранолазин е добавен към лечение с 50 mg атенолол веднъж дневно, 5 mg амлодипин веднъж дневно или 180 mg дилтиазем веднъж дневно. Осемстотин двадесет и трима пациенти (23% жени) са рандомизирани за 12-седмично лечение със 750 mg ранолазин два пъти дневно, 1 000 mg два пъти дневно или плацебо. Ранолазин показва по-голяма ефикасност от плацебо по отношение на удължаване на времето за физическо натоварване при най-ниска концентрация на 12-тата седмица и в двете проучвани дози, като се използва като допълнителна терапия. Не съществува обаче разлика по отношение на продължителността на физическото натоварване между двете дози (24 секунди в сравнение с плацебо; $p \leq 0,03$)

Ранолазин води до значително намаляване на броя на стенокардните пристъпи за седмица и на употребата 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 доза 1 000 mg два пъти дневно. Мъжете и жените, обаче, имат сходно намаляване на честотата на стенокардните пристъпи и на употребата 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.

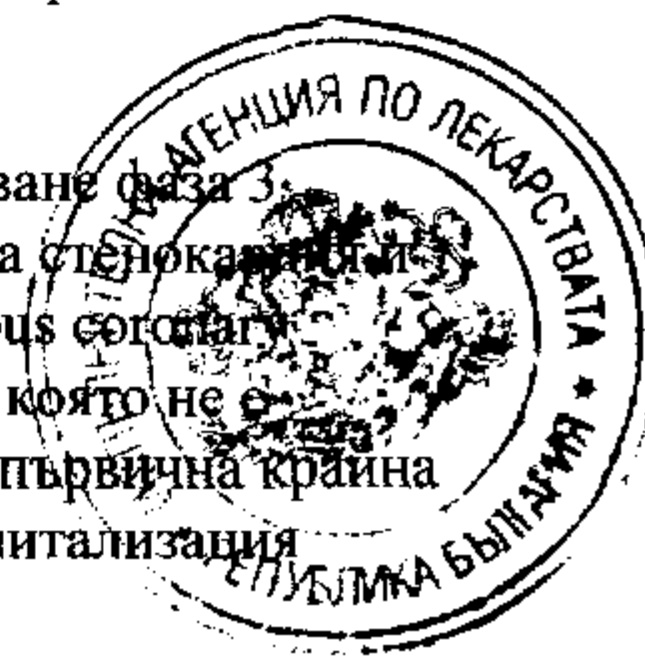
Във второ проучване – ERICA – ранолазин е добавен към лечение с 10 mg амлодипин веднъж дневно (максималната разрешена доза). Петстотин шестдесет и пет пациенти са рандомизирани да получават начална доза 500 mg ранолазин два пъти дневно или плацебо за 1 седмица, последвана от 6-седмично лечение с 1 000 mg ранолазин два пъти дневно или плацебо в допълнение към съпътстващо лечение с 10 mg амлодипин веднъж дневно. Освен това 45% от проучваната популация също получава дългодействащи нитрати. Ранолазин води до значително намаляване на броя на стенокардните пристъпи на седмица ($p = 0,028$) и на употребата на бързодействащ нитроглицерин ($p = 0,014$) в сравнение с плацебо. Както средният брой на стенокардните пристъпи, така и броят на приетите таблетки нитроглицерин намалява с приблизително един/една 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 500 mg ранолазин два пъти дневно, 1 000 mg два пъти дневно, 1 500 и съответно плацебо, всяко лечение по 1 седмица с кръстосан дизайн. Ранолазин значително превъзхожда плацебо по отношение на удължаването на времето за физическо натоварване, времето до настъпване на 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 1 500 mg два пъти дневно, което показва свързано с дозата повлияване. В това проучване физическото натоварване е с най-голяма продължителност в групата, получаваща 1 500 mg; появява се обаче диспропорционално увеличение на нежеланите реакции и дозата от 1 500 mg не е проучвана по-нататък.

В голямо проучване на крайните резултати (MERLIN-TIMI 36) при 6 560 пациенти с остър коронарен синдром 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 документираните аритмии (3,0% спрямо 3,1%) между ранолазин и плацебо, добавяни към стандартната лекарствена терапия (включваща бета-блокери, блокери на калциевите канали, нитрати, антитромбоцитни средства, липидопонижаващи лекарствени продукти и ACE-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 стенокардия показва значими ефекти в няколко аспекта, включително честотата на стенокардните пристъпи ($p < 0,001$), в сравнение с пациентите, получаващи плацебо.

В контролираните клинични проучвания са включени малък брой участници, не принадлежащи към европейската раса; затова не може да бъде направено заключение относно ефекта и безопасността при пациенти, които не са от европейската раса.

В двойносляпо плацебо-контролирано, зависещо от определени събития изпитване фаза 3 (RIVER-PCI) при 2 604 пациенти на възраст ≥ 18 години с анамнеза за хронична стенокардия и непълна реваскуларизация след перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention, 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 първа проява на реваскуларизация поради исхемия или на хоспитализация



поради исхемия без реваскуларизация) в групата на ранолазин (26,2%) спрямо групата на плацебо (28,3%), коефициент 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 Ранолазин СТАДА. Стационарно състояние обикновено се достига в рамките на 3 дни при дозиране два пъти дневно.

Абсорбция: Средната абсолютна бионаличност на ранолазин след перорално приложение на таблетки ранолазин с незабавно освобождаване е в диапазона 35–50% с голяма интериндивидуална вариабилност. Експозицията към ранолазин се увеличава повече, отколкото е 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 стационарно състояние. Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци C_{max} в стационарно състояние е средно приблизително 1 770 (SD (standard deviation, стандартно отклонение) 1 040) ng/ml, а AUC_{0-12} в стационарно състояние е средно 13 700 (SD 8 290) ng $\times$ h/ml след прием на доза от 500 mg два пъти дневно. Храната не оказва влияние върху скоростта и степента на резорбция на ранолазин.

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

Елиминиране: Ранолазин се елиминира главно по метаболитен път. По-малко от 5% от дозата се екскретират непроменени в урината и изпражненията. След перорално приложение на еднократна доза от 500 mg [14 C]-ранолазин при здрави лица, 73% от радиоактивността се открива в урината, а 25% в изпражненията.

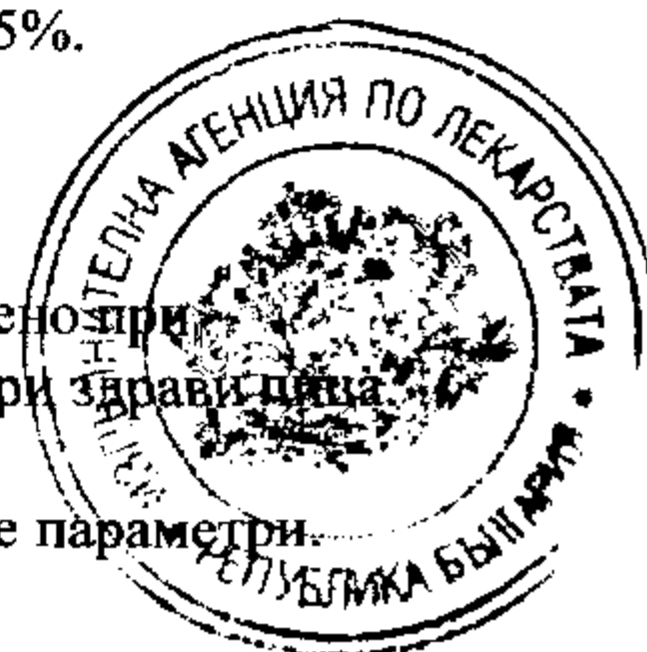
Клирънсът на ранолазин е зависим от дозата, като намалява с увеличаване на дозата. Полуживотът на елиминиране е около 2-3 часа след интравенозно приложение. Терминалният полуживот в стационарно състояние след перорално приложение на ранолазин е около 7 часа поради ограниченото от скоростта на абсорбция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

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

Специални популации

Влиянието на различни фактори върху фармакокинетиката на ранолазин е оценено при популационен фармакокинетичен анализ при 928 пациенти със стенокардия и при здрави лица.

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



Пациенти в старческа възраст: Сама по себе си възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетичните параметри. При пациентите в старческа възраст, обаче, може да се наблюдава повишена експозиция на ранолазин поради свързано с възрастта понижение на бъбречната функция.

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

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

Бъбречно увреждане: В проучване за оценка на влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на ранолазин, AUC на последния е средно 1,7 до 2 пъти по-висока при пациенти с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Съществува голяма интериндивидуална вариабилност по отношение на AUC при лица с бъбречно увреждане. AUC на метаболитите се увеличава с намаляването на бъбречната функция. AUC на един фармакологично активен метаболит на ранолазин се увеличава 5 пъти при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

В популационния фармакокинетичен анализ се установява увеличение от 1,2 пъти на експозицията към ранолазин при лица с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 40 ml/min). При лица с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 10–30 ml/min) се установява увеличение от 1,3 до 1,8 пъти на експозицията на ранолазин.

Влиянието на диализата върху фармакокинетиката на ранолазин не е оценено.

Чернодробно увреждане: Фармакокинетиката на ранолазин е оценена при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. AUC на ранолазин остава непроменена при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане, но се увеличава 1,8 пъти при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Удължаването на QT-интервала е по-изразено при тези пациенти.

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри на ранолазин не са проучвани при педиатричната популация (< 18 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, са следните: Ранолазин се свързва с конвулсии и увеличена смъртност при плъхове и кучета при плазмени концентрации, приблизително 3 пъти по-високи, отколкото при 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 адрено-кортикалната ос.

Не се наблюдава значимо увеличение на честотата на заболяемост от какъвто и да е вид тумор 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 хора на база mg/m² и представляват максималните поносими дози при тези видове.



При мъжки и женски плъхове пероралното приложение на ранолазин, което води до експозиция (AUC) съответно 3,6 пъти или 6,6 пъти по-висока от очакваната при хора, не оказва влияние върху фертилитета.

Проучвания за ембриофетална токсичност са проведени при плъхове и зайци: не е наблюдаван ефект при фетуси на зайци, когато майките са били с експозиция на нива (AUC) на плазмения ранолазин, подобни на очакваните нива при хора. При плъхове не е наблюдаван ефект върху фетуса, когато майките са били с експозиция на 2 пъти по-високи нива (AUC) от очакваните при хора, докато намалено тегло на фетуса и намалена осификация са наблюдавани, когато експозицията на майките е 7,5 пъти по-висока от тази, достигната при хора. Постнатална смъртност на малките не е регистрирана, когато експозицията на кърмещи майки е 1,3 пъти по-висока отколкото очакваната при хора, докато при 3 пъти по-висока експозиция е регистрирана постнатална смъртност, едновременно с доказателство за екскреция на ранолазин в млякото при плъхове. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху новородени плъхове при нива на експозиция, подобни на наблюдаваните при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза 101 (E460)

Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)

Натриев хидроксид (E524)

Хипромелоза E50 (E464)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмираща система AquaPolish P бяло:

Хипромелоза E5 и E15 (E464)

Хидроксипропилцелулоза (E463)

Макрогол 8000 (E1521)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVDC/алуминий в картонена кутия, съдържащи 30, 60 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

375 mg -Рег. номер: 20230089
500 mg -Рег. номер: 20230090
750 mg -Рег. номер: 20230091

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

Дата на първо разрешаване: 28.04.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2023

