I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 375 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 375 mg ranolasiini.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
Helesinine ovaalne tablett, mille ühele küljele on pressitud 375.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ranexa on näidustatud lisaravimina sümptomaatiliseks raviks stabiilse stenokardiaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus esmavaliku stenokardiaravimitega (nt beetablokaatorid ja/või kaltsiumi antagonistid) piisavalt kontrollile ei allu või kes neid ravimeid ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ranexat turustatakse 375 mg, 500 mg ja 750 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena.

Täiskasvanud: Ranexa soovituslik algannus on 375 mg kaks korda päevas. Annust võib suurendada 2-4 nädala pärast tasemeni 500 mg kaks korda päevas ja titreerida olenevalt patsiendi ravivastusest täiendavalt soovitatava maksimaalse annuseni 750 mg kaks korda päevas (vt lõik 5.1).

Raviga seotud kõrvalnähtude (nt pearinglus, iiveldus või oksendamine) tekkimisel võib osutuda vajalikuks titreerida Ranexa annust väiksemaks, tasemele 500 mg või 375 mg kaks korda päevas. Kui sümptomid pärast annuse vähendamist ei kao, tuleb ravi katkestada.

Samaaegne ravi CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega: Patsientidel, keda ravitakse mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt diltiaseem, flukonasool, erütromütsiin) või P-gp inhibiitoritega (nt verapamiil, tsüklosporiin), on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Neerukahjustus: Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30–80 ml/min) on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) on Ranexa kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Maksakahjustus: Kerge maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele on Ranexa kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Eakad: Eakatel patsientidel tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõik 4.4). Eakatel võib kokkupuude ranolasiiniga suureneda neerufunktsiooni vanusest tuleneva halvenemise tõttu (vt lõik 5.2). Eakatel esines kõrvaltoimeid sagedamini (vt lõik 4.8).

Väike kehakaal: Väikese kehakaaluga (≤ 60 kg) patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini. Väikese kehakaaluga patsientidel tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kongestiivne südamepuudulikkus: Mõõduka või raske kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA III–IV klass) tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
Ranexa ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ranexa tabletid tuleb veega tervelt alla neelata ning neid ei tohi purustada, murda ega närida. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1.
Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Mõõdukas või raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon) samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5).
Ia klassi (nt kinidiin) või III klassi (nt dofetiliid, sotalool) antiarütmikumide, välja arvatud amiodarooni samaaegne manustamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatlik peab olema ranolasiini määramisel või annuse suuremaks tiitrimisel patsientidele, kelle puhul eeldatakse kokkupuute suurenemist:

- mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5);
- P-gp inhibiitorite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5);
- kerge maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2);
- kerge või mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30–80 ml/min) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- eakad (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- väikese kehakaaluga patsiendid (≤ 60 kg) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- mõõduka või raske kongestiivse südamepuudulikkusega patsiendid (NYHA III–IV klass) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsientidel, kellel esineb mitu nimetatud tegurit koos, suureneb kokkupuude eeldatavasti täiendavalt. Tõenäoline on annusest sõltuvate kõrvalnähtude tekkimine. Ranexa kasutamisel patsientidel, kellel esineb mitu nimetatud tegurit, tuleb patsienti sageli jälgida kõrvalnähtude suhtes ning vajaduse korral annust vähendada ja ravi katkestada.

Neis alarühmades on kõrvaltoimete sagenemise oht kokkupuute suurenemisel suurem patsientidel, kellel puudub CYP2D6 toime (aeglased metaboliseerijad), võrreldes uuringus osalejatega, kellel on CYP2D6 metaboliseerimisvõime (ulatuslikud metaboliseerijad) (vt lõik 5.2). Eelnimetatud ettevaatusabinõud põhinevad CYP2D6 aeglasest metaboliseerijast patsientide riskil ning on vajalikud, kui CYP2D6 staatus ei ole teada. CYP2D6 ulatusliku metabolismiga patsientidel on ettevaatusabinõude vajalikkus väiksem. Kui patsiendi CYP2D6 staatus on kindlaks määratud (nt genotüüpimise teel) või on selle metabolism teadaolevalt ulatuslik, võib Ranexat neil patsientidel ettevaatlikult kasutada, kui neil on mitu eelnimetatud riskitegurit.

QT intervalli pikenemine: Ranolasiin blokeerib I_{Kr} ja pikendab QTc-intervalli sõltuvalt annusest. Patsientide ja tervete vabatahtlike kohta saadud koondandmete populatsioonipõhine analüüs näitas, et plasmakontsentratsiooni ja QTc-intervalli suhte kalle oli hinnanguliselt 2,4 msek 1000 ng/ml kohta,

mis tähendab pikenemist ligikaudu 2 kuni 7 msek võrra kogu plasmakontsentratsiooni vahemikus ranolasiini kasutamisel 500 kuni 1000 mg kaks korda päevas. Seepärast tuleb olla ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel on kaasasündinud või perekonnas esinenud pikenenud QT-intervalli sündroom või teadaolev omandatud QT-intervalli pikenemine või kes kasutavad QTc-intervalli mõjutavaid ravimeid (vt ka lõik 4.5).

Ravimi koostoime: Samaaegne manustamine CYP3A4 indutseerivate ainetega vähendab eeldatavasti ravimi toimet. Ranexat ei tohi kasutada patsientidel, kes saavad ravi CYP3A4 indutseerivate ainetega (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna) (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus: Neerufunktsioon vanusega halveneb, mistõttu on tähtis ravi ajal ranolasiiniga neerufunktsiooni regulaarselt kontrollida (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Naatrium: Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi toimeainet prolongeeritult vabastavas tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime ranolasiinile

CYP3A4 või P-gp inhibiitorid: Ranolasiin on tsütokroom CYP3A4 substraat. CYP3A4 inhibiitorid suurendavad ranolasiini kontsentratsiooni vereplasmas. Plasmakontsentratsiooni suurenedes võib suureneda ka annusega seotud kõrvaltoimete (nt iiveldus, pearinglus) tõenäosus. Samaaegne ravi ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas suurendas ranolasiini kõveraalust pindala (AUC) ravi ajal ranolasiiniga 3,0–3,9-kordselt. Ranolasiini kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ka greibimahl on tugev CYP3A4 inhibiitor.

Diltiaseem (180 kuni 360 mg üks kord päevas) kui mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitor suurendab annusest sõltuvalt 1,5–2,4-kordselt ranolasiini keskmisi tasakaalukontsentratsioone. Patsientidel, keda ravitakse diltiaseemi ja muude mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega (nt erütromütsiin, flukonasool), on soovitatav Ranexa annust ettevaatlikult tiitrida. Võib osutuda vajalikuks Ranexa annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4,4).

Ranolasiin on P-gp substraat. P-gp inhibiitorid (nt tsüklosporiin, verapamiil) suurendavad ranolasiini kontsentratsiooni vereplasmas. Verapamiil (120 mg kolm korda päevas) suurendab ranolasiini tasakaalukontsentratsioone 2,2-kordselt. Patsientidel, keda ravitakse P-gp inhibiitoritega, on soovitatav Ranexa annust ettevaatlikult tiitrida. Võib osutuda vajalikuks Ranexa annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP3A4 indutseerivad ained: Rifampitsiin (600 mg üks kord päevas) vähendab ranolasiini tasakaalukontsentratsioone ligikaudu 95%. Ravi alustamist Ranexaga tuleb vältida CYP3A4 indutseerivate ainete (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna) kasutamise ajal (vt lõik 4.4).

CYP2D6 inhibiitorid: Ranolasiini metaboliseerib osaliselt CYP2D6; seetõttu võivad selle ensüümi inhibiitorid suurendada ranolasiini kontsentratsioone vereplasmas. Tugev CYP2D6 inhibiitor paroksetiin suurendas annuses 20 mg üks kord päevas ranolasiini tasakaalukontsentratsioone vereplasmas annusel 1000 mg kaks korda päevas keskmiselt 1,2 korda. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Annusel 500 mg kaks korda päevas võib ravimi kasutamine koos tugeva CYP2D6 inhibiitoriga suurendada ranolasiini kõveraalust pindala ligikaudu 62% võrra.

Ranolasiini toime muudele ravimitele

Ranolasiin on mõõdukas kuni tugev P-gp inhibiitor ja kerge CYP3A4 inhibiitor ning võib suurendada P-gp või CYP3A4 substraatide kontsentratsioone vereplasmas. P-gp poolt transporditavate ravimite jaotumine kudedes võib suureneda.

Võib tekkida vajadus kohaldada tundlike CYP3A4 substraatide (nt simvastatiin, lovastatiin) ja kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 susbtraatide (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus) annuseid, sest RANEXA võib suurendada nende ravimite plasmasisaldusi.

Kättesaadavad andmed näitavad, et ranolasiin on nõrk CYP2D6 inhibiitor. Ranexa 750mg kasutamine kaks korda päevas suurendas metoprolooli kontsentratsiooni 1.8 korda. Samaaegsel manustamisel Ranexaga võib suureneda metoprolooli või teiste CYP2D6 substraatide (nt propafenoon ja flekainiid või vähemal määral tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide) toime ning võib osutuda vajalikuks nende ravimite annuseid vähendada.

CYP2B6 inhibeerimise potentsiaali ei ole hinnatud. Samaaegsel manustamisel CYP2B6 substraatidega (nt bupropioon, efavirens, tsüklofosfamiid) on soovitatav olla ettevaatlik.

Digoksiin: Ranexa manustamisel koos digoksiiniga on esinenud digoksiini kontsentratsiooni keskmiselt 1,5-kordset tõusu. Seetõttu on vaja pärast ravi alustamist ja lõpetamist Ranexaga jälgida digoksiini tasemeid.

Simvastatiin: Simvastatiini metabolism ja kliirens on suuresti sõltuvad CYP3A4-st. Ranexa kasutamisel 1000 mg kaks korda päevas suurenesid simvastatiinlaktooni ja simvastatiinhappe kontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 2 korda. Suurte simvastatiini annustega on seostatud rabdomüolüüsi, samuti on turuletulekujärgselt rabdomüolüüsi täheldatud patsientidel, kes saavad raviks Ranexat ja simvastatiini. Kui patsient saab raviks Ranexat mis tahes annuses, tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ga üks kord ööpäevas.

Atorvastatiin: Ranexa 1000 mg kasutamisel kaks korda ööpäevas suurendas 80 mg atorvastatiini kontsentratsiooni maksimumi (Cmax) ja AUC vastavalt 1,4 ja 1,3 korda ja muutis atorvastatiini metaboliitide kontsentratsiooni maksimumi (Cmax) ja AUC vähem kui 35%. Ranexa kasutamise ajal tuleb atorvastatiini annust vähendada ja kohaldada sobivat kliinilist jälgimist.

Ranexa kasutamise ajal võib kaaluda ka teiste statiinide, mis metaboliseeruvad üle CYP3A4 (nt: lovastatiin) annuse vähendamist.

Takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus, everoliimus: Ranolasiini manustamise järel on patsientidel täheldatud takroliimuse (CYP3A4 substraat) plasmasisalduse suurenemist. Ranexa ja takroliimuse koosmanustamisel on soovitatav jälgida takroliimuse plasmasisaldust ning vajaduse korral muuta takroliimuse annustamist. Sama soovitus kehtib ka teiste kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 susbstraatide kohta (nt tsüklosporiin, siroliimus, everoliimus).

Ravimid, mida transpordib orgaaniliste katioonide transporter-2 (OCT2): metformiini (kasutatuna 1000 mg kaks korda ööpäevas) plasmakontsentratsioon suurenes 1,4 ja 1,8 korda teist tüüpi diabeediga isikutel, kes samaaegselt kasutasid Ranexat vastavalt 500 mg ja 1000 mg kaks korda ööpäevas. Teised OCT2 substraadid, seal hulgas (kuid mitte ainult) pindolool ja varenikliin võivad olla mõjutatud samal määral.

Teoreetiline oht on, et ranolasiini samaaegne kasutamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli, võib tekitada farmakodünaamilise koostoime ja suurendada võimalikku ventrikulaarsete arütmiate riski. Sellised ravimid on näiteks teatavad antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin), teatavad antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid, prokainamiid), erütromütsiin ja tritsüklilised antidepressandid (nt imipramiin, doksepiin, amitriptülliin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus: Ranolasiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgas. Loomkatsed näitavad embrüotoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Ranexat ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine: Ei ole teada, kas ranolasiin eritub inimese rinnapiima. Rottidel olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidatud ranolasiini eritumist piima (üksikasjad vt lõik 5.3). Oht imetatavale lapsele pole välistatud. Imetamise ajal ei tohi Ranexat kasutada.

Fertiilsus: Loomadega läbi viidud reproduktsiooniuuringud ei näidanud kahjulikke toimeid viljakusele (vt lõik 5.3). Ranolasiini toime inimese viljakusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ranexa toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ranexa võib põhjustada pearinglust, nägemise ähmastumist, diploopia, segasusseisundit, koordinatsiooni häireid ja hallutsinatsioone (vt lõik 4.8), mis võib kahjustada autojuhtimist ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ranexat kasutavatel patsientidel tekkivad kõrvaltoimed on üldjuhul kerged kuni mõõdukad ning tekivad sageli ravi 2 esimese nädala jooksul. Neist teatati kliinilise arendusprogrammi 3. faasis, milles osales kokku 1030 kroonilise stenokardiaga patsienti, keda raviti Ranexaga.

Allpool on loetletud organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mille seos raviga on vähemalt võimalik. Sagedust määratletakse järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja väga harv (< 1/10 000).

Ainevahetus- ja toitumishäired
Aeg-ajalt: anoreksia, isu vähenemine, dehüdratsioon.
Harv: hüponatreemia

Psühhiaatrilised häired
Aeg-ajalt: ärevus, unetus, segasusseisund, hallutsinatsioon.
Harv: desorientatsioon.

Närvisüsteemi häired
Sage: pearinglus, peavalu.
Aeg-ajalt: letargia, sünkoop, hüpesteesia, unisus, treemor, posturaalne pearinglus, paresteesia.
Harv: amneesia, teadvuse ähmastumine, teadvuse kaotus, koordinatsiooni häire, kõndimise häire, parosmia.
Teadmata: müokloonus.

Silma kahjustused
Aeg-ajalt: nägemise ähmastumine, nägemishäired, diploopia.

Kõrva ja labürindi häired
Aeg-ajalt: vertiigo, tinnitus.
Harv: kuulmiskahjustus.

Vaskulaarsed häired
Aeg-ajalt: kuumahoog, hüpotensioon.
Harv: perifeerne külmatunne, ortostaatiline hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Aeg-ajalt: düspnoe, köha, epistaksis.
Harv: kõripitsitus.

Seedetrakti häired
Sage: kõhukinnisus, oksendamine, iiveldus.
Aeg-ajalt: kõhuvalu, suukuivus, düspepsia, kõhupuhitus, ebamugavustunne maos.
Harv: pankreatiit, erodeeriv duodeniit, suu hüpesteesia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Aeg-ajalt: kihelus, hüperhidroos.
Harv: angioödeem, allergiline dermatiit, nõgestõbi, külm higi, lööve.

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused
Aeg-ajalt: jäsemete valu, lihaskrambid, liigeste turse, lihasnõrkus.

Neerude ja kuseteede häired
Aeg-ajalt: düsuuria, hematuuria, kromatuuria.
Harv: äge neerupuudulikkus, uriini retensioon.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired
Harv: erektsioonihäired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Sage: asteenia.
Aeg-ajalt: väsimus, perifeerne turse.

Uuringud
Aeg-ajalt: vere kreatiniinitaseme tõus, vere uureataseme tõus, korrigeeritud QT-intervalli pikenemine, trombotsüütide või valgeliblede arvu suurenemine, kehakaalu alanemine.
Harv: maksaensüümide taseme tõus.

Uuringus MERLIN-TIMI 36 oli kõrvaltoimete profiil üldiselt samasugune. Selle pikaajalise uuringu käigus teatati ka ägedast neerupuudulikkusest, mida esines vähem kui 1% nii ranolasiini kui platseebot saanud patsientidel.Analüüsid patsientidel, kellel võib pidada kõrvalnähtude ohtu suuremaks nende ravimisel teiste stenokardiaravimitega, nt kellel on diabeet, I või II astme südamepuudulikkus või obstruktiivne kopsuhaigus, kinnitasid, et nende seisunditega ei kaasnenud kõrvaltoimete sageduse kliiniliselt oluline suurenemine.

RIVER-PCI uuringus (vt lõik 5.1), kus mittetäieliku revaskularisatsiooniga patsientidele PKI protseduuri järgselt manustati ligikaudu 70 nädala jooksul ranolasiini kuni 1000 mg kaks korda ööpäevas või platseebot, täheldati ranolasiiniga ravitud patsientidel kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Selles uuringus oli ranolasiinirühmas suurem südame paispuudulikkuse teatamise sagedus (2,2% *vs.* 1,0% platseeboga). Samuti esines transitoorset isheemilist atakki sagedamini patsientidel, keda raviti 1000 mg ranolasiiniga kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga (vastavalt 1,0% *vs.* 0,2%), kuid insuldi esinemissagedus oli ravirühmades sarnane (ranolasiiniga 1,7% *vs* platseeboga 1,5%).

Eakad, neerukahjustus ja väike kehakaal: Eakatel ja neerukahjustusega patsientidel esines kõrvaltoimeid üldiselt sagedamini; neil alarühmadel esines aga sama tüüpi nähte kui üldises populatsioonis. Kõige sagedamini Ranexa kasutamisel esinenud kõrvaltoimetest (platseeboga korrigeeritud sagedused) esinesid eakatel (≥ 75 aastat) sagedamini kui noorematel patsientidel (< 75 aastat) järgmised kõrvaltoimed: kõhukinnisus (8%, võrreldes 5%-ga), iiveldus (6%, võrreldes 3%-ga), hüpotensioon (5%, võrreldes 1%-ga) ja oksendamine (4%, võrreldes 1%-ga).

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30– 80 ml/min) esines võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min) kõige

sagedamini järgmisi nähte järgmiste platseeboga korrigeeritud sagedustega: kõhukinnisus (8%, võrreldes 4%-ga), pearinglus (7%, võrreldes 5%-ga) ja iiveldus (4%, võrreldes 2%-ga).

Väikese kehakaaluga patsientidel (≤ 60 kg) esinenud kõrvaltoimed olid üldiselt oma tüübilt ja sageduselt sarnased suurema kehakaaluga (> 60 kg) patsientidel esinenud kõrvaltoimetega; järgmiste sagedate kõrvaltoimete platseeboga korrigeeritud esinemissagedused olid siiski väiksema kehakaaluga patsientidel suuremad kui raskematel patsientidel: iiveldus (14%, võrreldes 2%-ga), oksendamine (6%, võrreldes 1%-ga) ja hüpotensioon (4%, võrreldes 2%-ga).

Laboratoorsed tulemused: Ranexat kasutanud tervetel uuringus osalejatel ja patsientidel esines väikesi kliiniliselt ebaolulisi pöörduvaid seerumi kreatiniinitaseme tõuse. Nende leidudega ei kaasnenud toksilisuse avaldumist neerudel. Tervete vabatahtlike neerufunktsiooni uuring näitas kreatiniini kliirensi vähenemist, kuigi glomerulaarfiltratsiooni kiiruses ei olnud neerutuubulitest kreatiniini eritumise inhibitsioonile viitavaid muutusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suure suukaudse annuse talutavuse uuringus stenokardiaga patsientidega suurenes pearingluse, iivelduse ja oksendamise esinemissagedus annusest sõltuvalt. Lisaks neile kõrvalnähtudele täheldati intravenoosse üleannustamise uuringus tervete vabatahtlikega diploopiat, letargiat ja sünkoopi. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Ligikaudu 62% ranolasiinist seondub plasmavalkudega, seega ei ole täielik kliirens hemodialüüsi teel tõenäoline.

Turuletulekujärgselt on teatatud tahtlikust üleannustamisest kas ainult Ranexaga või kombinatsioonis teiste ravimitega, mis on lõppenud surmaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: muud südameravimid, ATC-kood: C01EB18

Toimemehhanism: Ranolasiini toimemehhanism on suures osas teadmata. Ranolasiinil võib olla teatav stenokardiavastane toime hilise naatriumivoo inhibeerimise tõttu südamerakkudes. See vähendab naatriumi rakusisest kuhjumist ja seega vähendab rakkudes kaltsiumi ülekoormust. Arvatakse, et ranolasiin vähendab oma hilist naatriumivoogu vähendava toime kaudu neid ioonide tasakaaluhäireid rakkudes ka isheemia korral. See rakkude kaltsiumi ülekoormuse vähendamine parandab eeldatavasti südamelihase lõõgastumist ja seega vähendab vasaku vatsakese diastoolset jäikust. Kliinilisteks tõenditeks ranolasiini pärssiva toime kohta hilisele naatriumivoole on QTc-intervalli oluline lühenemine ja diastoolse lõõgastumise paranemine avatud uuringus 5 pikenenud QT-sündroomiga patsiendiga (LQT3 koos SCN5A ΔKPQ geenimutatsiooniga).

Need toimed ei sõltu muutustest südame löögisageduses, vererõhus ega vasodilatatsioonis.

Farmakodünaamilised toimed

Hemodünaamilised toimed: Ranolasiini kas monoteraapiana või koos teiste stenokardiaravimitega kasutanud patsientidel täheldati kontrollitud uuringutes minimaalset keskmise südame löögisageduse (< 2 lööki minutis) ja keskmise süstoolse vererõhu (< 3 mm Hg) vähenemist.

EKG-ga avastatavad toimed: Ranexaga ravitud patsientidel on täheldatud QTc-intervalli annuse ja plasmakontsentratsiooniga seotud pikenemist (ligikaudu 6 msek annusel 1000 mg kaks korda päevas), T-saki amplituudi vähenemist ning teatavatel juhtudel sälgulist T-sakki. Need ranolasiini toimed pindmisele EKG-le arvatakse tulenevat vatsakese aktsioonipotentsiaali pikendavast kiiresti korrigeeruva kaaliumivoo pärssimisest ja vatsakese aktsioonipotentsiaali lühendava hilise naatriumivoo pärssimisest. 1308 patsiendi ja terve vabatahtliku kohta saadud koondandmete populatsioonianalüüs näitas QTc keskmist suurenemist lähteseisundiga võrreldes 2,4 msek võrra 1000 ng/ml ranolasiini plasmakontsentratsiooni kohta. See väärtus on kooskõlas pöördeliste kliiniliste uuringute andmetega, mille kohaselt QTcF (Fridericia korrektsiooni) muutus lähteandmetega võrreldes pärast annuseid 500 ja 750 mg kaks korda päevas oli keskmiselt 1,9 ja 4,96 msek. Kliiniliselt olulise maksakahjustusega patsientidel on see kalle suurem.

Suures uuringus (MERLIN-TIMI 36) 6560 patsiendiga, kellel oli äge koronaarsündroom ehk ebastabiilne stenokardia/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarkt (UA/NSTEMI ACS), ei olnud Ranexa rühmas platseeboga võrreldes erinevusi kõikidel põhjustel suremuse (suhteline risk ranolasiin:platseebo 0,99) või kardiaalse äkksurma ohus (suhteline risk ranolasiin:platseebo 0,87) ega sümptomaatilise registreeritud arütmia sageduses (3,0% võrreldes 3,1%-ga).

Ranexat kasutanud 3162 patsiendil ei leitud MERLIN-TIMI 36 uuringus 7-päevase Holteri monitooringu jooksul proarütmilist toimet. Ranexat kasutanud patsientidel esines arütmiat oluliselt vähem (80%) kui platseebo rühmas (87%), sealhulgas ventrikulaarset tahhükardiat ≥ 8 lööki (5% võrreldes 8%-ga).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus: Kliinilised uuringud näitasid Ranexa efektiivsust ja ohutust kroonilise stenokardiaga patsientidel selle kasutamisel monoteraapiana või teiste stenokardiaravimite ebapiisava toime korral.

Otsustava tähtsusega uuringus CARISA kasutati Ranexat lisaks ravile atenolooliga 50 mg üks kord päevas, amlodipiiniga 5 mg üks kord päevas või diltiaseemiga 180 mg üks kord päevas. 823 patsienti (23% neist naised) randomiseeriti uuringusse, milles kasutati 12-nädalase ravi jooksul Ranexat 750 mg kaks korda päevas või 1000 mg kaks korda päevas või platseebot. Ranexa pikendas selle kasutamisel lisaravimina 12-nädalase ravi tulemusena platseebost efektiivsemalt mõlema uuritud annusega koormuse kestust, võrreldes lähtetasemega. Kuid kahe annuse puhul koormuse kestus ei erinenud (24 sekundit, võrreldes platseeboga; $p \leq 0,03$).

Ranexa kasutamise tulemusena vähenes võrreldes platseeboga oluliselt stenokardiahoogude arv nädalas ja lühiajalise toimega nitroglütseriini kasutamine. Ravi ajal ranolasiiniga harjumist ei tekkinud ja pärast ravi järsku katkestamist stenokardiahoogude sagenemist ei täheldatud. Koormuse kestus paranes 1000 mg kaks korda päevas kasutatud annuse puhul naistel ligikaudu 33% meeste kestuse paranemismäärast. Kuid stenokardiahoogude sagedus ja nitroglütseriini kasutamine vähenesid naistel ja meestel sarnaselt. Võttes arvesse kõrvaltoimete sõltuvust annusest ja efektiivsuse sarnasust annustel 750 ja 1000 mg kaks korda päevas, on soovitatav kasutada maksimaalse annusena 750 mg kaks korda päevas.

Teises uuringus ERICA kasutati Ranexat lisaks ravile amlodipiiniga 10 mg üks kord päevas (maksimaalne ette nähtud annus). 565 patsienti randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas Ranexa algannust 500 mg kaks korda päevas või platseebot 1 nädala jooksul, millele järgnes 6 nädalat kestnud ravi Ranexaga 1000 mg kaks korda päevas või platseeboga lisaks samaaegsele ravile amlodipiiniga 10 mg üks kord päevas. Peale selle kasutas 45% uuringu populatsioonist ka pika toimeajaga nitraate. Ranexa kasutamise tulemusena vähenes võrreldes platseeboga oluliselt stenokardiahoogude arv nädalas ($p = 0,028$) ja lühiajalise toimega nitroglütseriini kasutamine ($p = 0,014$). Nii stenokardiahoogude keskmine arv kui ka kasutatud nitroglütseriinitablettide arv vähenesid ligikaudu ühe võrra nädalas.

Põhilises annuse kindlaksmääramise uuringus MARISA kasutati ranolasiini monoteraapiana. 191 patsienti randomiseeriti raviks Ranexaga 500 mg kaks korda päevas, 1000 mg kaks korda päevas,

1500 mg kaks korda päevas ja vastavasse platseeborühma, igaühte ristuuringuna 1 nädalaks. Ranexa pikendas kõikide uuritud annustega platseebost oluliselt paremini koormuse kestust, stenokardiahooni kulunud aega ja 1 mm ST segmendi depressioonini kulunud aega ning täheldati ravivastuse sõltuvust annusest. Koormuse kestuse paranemine oli võrreldes platseeboga statistiliselt oluline ranolasiini kõigi kolme annuse puhul, alates 24 sekundist 500 mg kasutamisel kaks korda päevas kuni 46 sekundini annusel 1500 mg kaks korda päevas, mis näitab ravivastuse sõltuvust annusest. Selles uuringus oli koormuse kestus kõige pikem 1500 mg kasutanud rühmas; kõrvaltoimete esinemine sagenes siiski disproportsionaalselt ja annusega 1500 mg uuringut ei jätkatud.

Suures tulemusnäitajate uuringus (MERLIN-TIMI 36) 6560 ägeda koronaarsündroomi ehk ebastabiilse stenokardia/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarktiga patsiendiga ei olnud kõikidel põhjustel suremuse (suhteline risk ranolasiin: platseebo 0,99) ja südamehaigusest põhjustatud äkksurma (suhteline risk ranolasiin: platseebo 0,87) riskis ega sümptomaatiliste dokumenteeritud arütmiate esinemissageduses (3,0% *vs.* 3,1%) Ranexa rühma ja platseeborühma vahel erinevusi nende lisamisel tavapärasele raviskeemile (millesse kuulusid beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, nitraadid, trombotsüütide vastased ja lipiididetaset alandavad ravimid ja AKE-inhibiitorid). Ligikaudu pooltel uuringus MERLIN-TIMI 36 osalenud patsientidel oli esinenud stenokardiat. Tulemused näitasid, et ranolasiini kasutanud patsientidel oli koormuse kestus platseebot kasutanud patsientidega võrreldes 31 sekundi võrra pikem ($p = 0,002$). Seattle'i stenokardia küsimustik näitas olulist mõju mitmes dimensioonis, sealhulgas stenokardia esinemissagedusele ($p < 0,001$), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes osalejatest ei olnud valgest rassist vaid väike osa; seepärast ei ole võimalik teha järeldusi ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta muudest rassidest patsientidele.

III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga sündmuspõhises uuringus (RIVER-PCI) 2604 patsiendiga vanuses ≥ 18-aastat, kellel oli anamneesis krooniline stenokardia ja mittetäielik revaskularisatsioon pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni (PKI), tiitriti annus üles kuni 1000 mg kaks korda ööpäevas (annus, mis ei ole kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes heaks kiidetud). Esmase liittulemusnäitaja (aeg esmakordse isheemiast tingitud revaskularisatsioonini või isheemiast tingitud hospitaliseerimiseni ilma revaskularisatsioonita) osas ei ilmnenud ranolasiinirühma (26,2%) ega platseeborühma (28,3%) vahel olulisi erinevusi, riskitiheduste suhe 0,95; 95% CI 0,82...1,10; $p = 0,48$. Kõikidest põhjustest tingitud suremuse, kardiovaskulaarsete surmade või oluliste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE) ja südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste risk oli ravirühmade üldpopulatsioonis sarnane, kuid MACE-d täheldati sagedamini ranolasiiniga ravitud kui platseebot saavatel ≥ 75-aastastel patsientidel (vastavalt 17,0% *vs.* 11,3%); lisaks esines ≥ 75-aastastel patsientidel kõikidest põhjustest tingitud suremuse arvuline suurenemine (9,2% *vs*. 5,1%; $p = 0,074$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Maksimaalseid kontsentratsioone vereplasmas (C_{max}) täheldati tavaliselt 2 kuni 6 tunni jooksul pärast Ranexa suukaudset manustamist. Püsikontsentratsioon saavutatakse üldjuhul 3 päeva jooksul annustega kaks korda päevas.

<u>Imendumine</u>: Ranolasiini keskmine absoluutne biosaadavus pärast ranolasiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettide suukaudset manustamist oli 35−50%, suure individuaalse varieerumisega. Ranexa ekspositsioon suureneb rohkem kui annusega proportsionaalselt. Kõveraalune pindala püsikontsentratsioonil suurenes 2,5- kuni 3-kordselt annuse suurendamisel 500 mg–lt 1000 mg-le kaks korda päevas. Farmakokineetilises uuringus tervete vabatahtlikega oli pärast annust 500 mg kaks korda päevas püsikontsentratsioon C_{max} keskmiselt ligikaudu 1770 (standardhälve 1040) ng/ml ja püsikontsentratsiooni AUC_{0-12} keskmiselt 13 700 (standardhälve 8290) ng x h/ml. Toit ei mõjuta ranolasiini imendumise määra ega ulatust.

Jaotumine: Ligikaudu 62% ranolasiinist seondub plasmavalkudega, põhiliselt alfa-1 happe glükoproteiiniga ja nõrgalt albumiiniga. Keskmine jaotusmaht püsikontsentratsioonil (V_{ss}) on ligikaudu 180 liitrit.

Eliminatsioon: Ranolasiin elimineerub peamiselt metabolismi teel. Vähem kui 5% annusest eritub muutumatul kujul uriini ja roojaga. Pärast ühekordse 500 mg annuse [^{14}C]-ranolasiini suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele väljus 73% radioaktiivsusest uriiniga ja 25% roojaga.

Ranolasiini kliirens on annusest sõltuv ja väheneb annuse suurenedes. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenoosset manustamist on ligikaudu 2–3 tundi. Ranolasiini lõplik poolväärtusaeg püsikontsentratsioonil pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 7 tundi, kuna eliminatsiooni piirab imendumismäär.

Biotransformatsioon: Ranolasiini metabolism on kiire ja ulatuslik. Tervetel noortel täiskasvanutel moodustab pärast [^{14}C]-ranolasiini ühekordse suukaudse 500 mg annuse manustamist ligikaudu 13% radioaktiivsusest vereplasmas sisalduv ranolasiin. Inimese vereplasmas (47 metaboliiti), uriinis (> 100 metaboliiti) ja roojas (25 metaboliiti) on määratud kindlaks suur hulk metaboliite. On määratud kindlaks 14 primaarset metabolismiteed, millest tähtsaimad on O-demetüülimine ja N-dealküülimine. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et ranolasiin metaboliseerub eelkõige CYP3A4, aga ka CYP2D6 abil. Annusel 500 mg kaks korda päevas oli CYP2D6 toimeta uuringus osalejatel (aeglane metabolism) kõveraalune pindala 62% suurem kui uuringus osalejatel, kellel oli CYP2D6 metaboliseerimise võime (ulatuslik metabolism). Vastav vahe annusel 1000 mg kaks korda päevas oli 25%.

Erigrupid

Mitmesuguste tegurite mõju ranolasiini farmakokineetikale hinnati 928 stenokardiapatsiendist ja tervest vabatahtlikust koosnenud populatsiooni farmakokineetilise hindamise käigus.

Soo mõju: Sugu farmakokineetilistele parameetritele kliiniliselt asjakohast mõju ei avaldanud.

Eakad patsiendid: Ainuüksi vanus farmakokineetilistele parameetritele kliiniliselt asjakohast mõju ei avaldanud. Eakatel võib siiski kokkupuude ranolasiiniga suureneda neerufunktsiooni vanusest tuleneva halvenemise tõttu.

Kehakaal: 40 kg kaaluvatel patsientidel oli võrreldes 70 kg kaaluvate patsientidega kokkupuude hinnanguliselt 1,4 korda suurem.

Kongestiivne südamepuudulikkus: NYHA III ja IV klassi kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel olid plasmakontsentratsioonid hinnanguliselt ligikaudu 1,3 korda suuremad.

Neerukahjustus: Uuringus, milles hinnati neerufunktsiooni mõju ranolasiini farmakokineetikale, oli kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega uuringus osalejatel ranolasiini kõveraalune pindala keskmiselt 1,7 kuni 2 korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Neerupuudulikkusega uuringus osalejatel täheldati kõveraaluse pindala suurt individuaalset varieerumist. Metaboliitide kõveraalune pindala suurenes neerufunktsiooni halvenedes. Raske neerukahjustusega patsientidel suurenes ühe ranolasiini farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi kõveraalune pindala 5-kordselt.

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis suurenes mõõduka kahjustusega (kreatiniini kliirens 40 ml/min) patsientidel ranolasiiniga kokkupuude hinnanguliselt 1,2-kordselt. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 10–30 ml/min) patsientidel suurenes ranolasiiniga kokkupuude hinnanguliselt 1,3–1,8-kordselt.

Dialüüsi mõju ranolasiini farmakokineetikale ei ole hinnatud.

Maksakahjustus: Ranolasiini farmakokineetikat on uuritud kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kerge maksakahjustus patsientide ranolasiini kõveraalust pindala ei mõjutanud, kuid mõõduka kahjustusega patsientidel suurenes see 1,8-kordselt. Neil patsientidel oli QT-intervalli pikenemine rohkem väljendunud.

Lapsed: Ranolasiini farmakokineetilisi parameetreid pediaatrilisel populatsioonil (< 18 aastat) ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele: ranolasiini kasutamisega seostati krampide tekkimist ja suremuse suurenemist rottidel ja koertel plasmakontsentratsioonidel, mis ületasid kavandatud maksimaalset kliinilist annust ligikaudu 3-kordselt.

Korduva annuse toksilisuse uuringud rottidega näitasid, et raviga kaasnesid muutused neerupealistes, kui annused olid veidi suuremad kliinilistel patsientidel kasutatavatest annustest. Seda toimet seostatakse plasma kolesteroolitasemete tõusuga. Inimestel ei ole samasuguseid muutusi leitud. Inimestel toimet adrenokortikaalteljele ei täheldatud.

Pikaajalistes kantserogeensuse uuringutes ranolasiini annustega kuni 50 mg/kg päevas (150 mg/m^2 päevas) hiirtel ja 150 mg/kg päevas (900 mg/m^2 päevas) rottidel ühtki liiki kasvajate esinemissageduse asjakohast suurenemist ei täheldatud. Need annused on mg/m^2 alusel samaväärsed vastavalt 0,1- ja 0,8-kordse maksimaalse inimestele soovitatud annusega 2 grammi ning on nendel liikidel maksimaalsed talutavad annused.

Suukaudne ranolasiini manustamine rottidele (nii isas- kui emasloomad), mis põhjustas vastavalt 3.6 või 6.6 korda kõrgema ekspositsiooni (AUC) kui on eeldatav inimestel, ei omanud toimet fertiilsusele. Rottidel ja küülikutel läbiviidud embrüofetaalsetes uuringutes, kus emasloomadel oli ranolasiini plasmakontsentratsioon (AUC) sarnane inimestel eeldatavale kontsentratsioonile, ei täheldatud toimet küüliku lootele.
Rottidel toime lootele puudus, kui emasloomade ekspositsioon (AUC) oli 2 korda kõrgem kui on eeldatav inimesel. Loote kaalu langust ja osteogeneesi vähenemist kirjeldati kui emasloomade ekspositsioon oli 7.5 korda suurem inimesel eeldatavast. Kui lakteerivate loomade ekspositsioon oli 1.3 korda kõrgem inimesel eeldatavast, siis poegade postnataalset suremust ei täheldatud. Kuid postnataalset suremust täheldati koos ranolasiini eritumisega lakteeriva roti piima, kui ekspositsioon oli 3 korda kõrgem inimesel eeldatavast. Vastsündinud rottidel ei tekkinud kõrvaltoimeid kui ekspositsioon oli inimestel täheldatuga sarnane.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kõikide ranolasiini toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide abiained:
karnaubavaha
hüpromelloos
magneesiumstearaat
metakrüülhappe-etüülakrülaadi-kopolümeer (1:1)
mikrokristalne tselluloos
naatriumhüdroksiid
titaandioksiid

375 mg tableti täiendavad abiained:
makrogoolpolüsorbaat 80
sinine #2/indigokarmiin alumiinumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend: 5 aastat
Pudel: 4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 või 20 tabletiga läbipaistev blister (PVC/PVDC/alumiinium). Ühes karbis on 2, 3 või 5 blistrit (30, 60 või 100 tabletti) või HDPE pudel, milles on 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/462/001 60 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/002 60 tabletti pudelis
EU/1/08/462/007 30 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/008 100 tabletti blisterpakendis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 09. juuli 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. märts 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 500 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg ranolasiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
Heleoranž ovaalne tablett, mille ühele küljele on pressitud 500.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ranexa on näidustatud lisaravimina sümptomaatiliseks raviks stabiilse stenokardiaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus esmavaliku stenokardiaravimitega (nt beetablokaatorid ja/või kaltsiumi antagonistid) piisavalt kontrollile ei allu või kes neid ravimeid ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ranexat turustatakse 375 mg, 500 mg ja 750 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena.

Täiskasvanud: Ranexa soovituslik algannus on 375 mg kaks korda päevas. Annust võib suurendada 2-4 nädala pärast tasemeni 500 mg kaks korda päevas ja titreerida olenevalt patsiendi ravivastusest täiendavalt soovitatava maksimaalse annuseni 750 mg kaks korda päevas (vt lõik 5.1).

Raviga seotud kõrvalnähtude (nt pearinglus, iiveldus või oksendamine) tekkimisel võib osutuda vajalikuks titreerida Ranexa annust väiksemaks, tasemele 500 mg või 375 mg kaks korda päevas. Kui sümptomid pärast annuse vähendamist ei kao, tuleb ravi katkestada.

Samaaegne ravi CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega: Patsientidel, keda ravitakse mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt diltiaseem, flukonasool, erütromütsiin) või P-gp inhibiitoritega (nt verapamiil, tsüklosporiin), on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Neerukahjustus: Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30–80 ml/min) on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) on Ranexa kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Maksakahjustus: Kerge maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele on Ranexa kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Eakad: Eakatel patsientidel tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõik 4.4). Eakatel võib kokkupuude ranolasiiniga suureneda neerufunktsiooni vanusest tuleneva halvenemise tõttu (vt lõik 5.2). Eakatel esines kõrvaltoimeid sagedamini (vt lõik 4.8).

Väike kehakaal: Väikese kehakaaluga (≤ 60 kg) patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini. Väikese kehakaaluga patsientidel tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kongestiivne südamepuudulikkus: Mõõduka või raske kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA III–IV klass) tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
Ranexa ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ranexa tabletid tuleb veega tervelt alla neelata ning neid ei tohi purustada, murda ega närida. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1.
Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Mõõdukas või raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon) samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5).
Ia klassi (nt kinidiin) või III klassi (nt dofetiliid, sotalool) antiarütmikumide, välja arvatud amiodarooni samaaegne manustamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatlik peab olema ranolasiini määramisel või annuse suuremaks tiitrimisel patsientidele, kelle puhul eeldatakse kokkupuute suurenemist:

- mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5);
- P-gp inhibiitorite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5);
- kerge maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2);
- kerge või mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30–80 ml/min) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- eakad (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- väikese kehakaaluga patsiendid (≤ 60 kg) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- mõõduka või raske kongestiivse südamepuudulikkusega patsiendid (NYHA III–IV klass) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsientidel, kellel esineb mitu nimetatud tegurit koos, suureneb kokkupuude eeldatavasti täiendavalt. Tõenäoline on annusest sõltuvate kõrvalnähtude tekkimine. Ranexa kasutamisel patsientidel, kellel esineb mitu nimetatud tegurit, tuleb patsienti sageli jälgida kõrvalnähtude suhtes ning vajaduse korral annust vähendada ja ravi katkestada.

Neis alarühmades on kõrvaltoimete sagenemise oht kokkupuute suurenemisel suurem patsientidel, kellel puudub CYP2D6 toime (aeglased metaboliseerijad), võrreldes uuringus osalejatega, kellel on CYP2D6 metaboliseerimisvõime (ulatuslikud metaboliseerijad) (vt lõik 5.2). Eelnimetatud ettevaatusabinõud põhinevad CYP2D6 aeglasest metaboliseerijast patsientide riskil ning on vajalikud, kui CYP2D6 staatus ei ole teada. CYP2D6 ulatusliku metabolismiga patsientidel on ettevaatusabinõude vajalikkus väiksem. Kui patsiendi CYP2D6 staatus on kindlaks määratud (nt genotüüpimise teel) või on selle metabolism teadaolevalt ulatuslik, võib Ranexat neil patsientidel ettevaatlikult kasutada, kui neil on mitu eelnimetatud riskitegurit.

QT intervalli pikenemine: Ranolasiin blokeerib I_{Kr} ja pikendab QTc-intervalli sõltuvalt annusest. Patsientide ja tervete vabatahtlike kohta saadud koondandmete populatsioonipõhine analüüs näitas, et plasmakontsentratsiooni ja QTc-intervalli suhte kalle oli hinnanguliselt 2,4 msek 1000 ng/ml kohta, mis tähendab pikenemist ligikaudu 2 kuni 7 msek võrra kogu plasmakontsentratsiooni vahemikus ranolasiini kasutamisel 500 kuni 1000 mg kaks korda päevas. Seepärast tuleb olla ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel on kaasasündinud või perekonnas esinenud pikenenud QT-intervalli sündroom või teadaolev omandatud QT-intervalli pikenemine või kes kasutavad QTc-intervalli mõjutavaid ravimeid (vt ka lõik 4.5).

Ravimi koostoime: Samaaegne manustamine CYP3A4 indutseerivate ainetega vähendab eeldatavasti ravimi toimet. Ranexat ei tohi kasutada patsientidel, kes saavad ravi CYP3A4 indutseerivate ainetega (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna) (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus: Neerufunktsioon vanusega halveneb, mistõttu on tähtis ravi ajal ranolasiiniga neerufunktsiooni regulaarselt kontrollida (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Naatrium: Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi toimeainet prolongeeritult vabastavas tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime ranolasiinile

CYP3A4 või P-gp inhibiitorid: Ranolasiin on tsütokroom CYP3A4 substraat. CYP3A4 inhibiitorid suurendavad ranolasiini kontsentratsiooni vereplasmas. Plasmakontsentratsiooni suurenedes võib suureneda ka annusega seotud kõrvaltoimete (nt iiveldus, pearinglus) tõenäosus. Samaaegne ravi ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas suurendas ranolasiini kõveraalust pindala (AUC) ravi ajal ranolasiiniga 3,0–3,9-kordselt. Ranolasiini kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ka greibimahl on tugev CYP3A4 inhibiitor.

Diltiaseem (180 kuni 360 mg üks kord päevas) kui mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitor suurendab annusest sõltuvalt 1,5–2,4-kordselt ranolasiini keskmisi tasakaalukontsentratsioone. Patsientidel, keda ravitakse diltiaseemi ja muude mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega (nt erütromütsiin, flukonasool), on soovitatav Ranexa annust ettevaatlikult tiitrida. Võib osutuda vajalikuks Ranexa annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4,4).

Ranolasiin on P-gp substraat. P-gp inhibiitorid (nt tsüklosporiin, verapamiil) suurendavad ranolasiini kontsentratsiooni vereplasmas. Verapamiil (120 mg kolm korda päevas) suurendab ranolasiini tasakaalukontsentratsioone 2,2-kordselt. Patsientidel, keda ravitakse P-gp inhibiitoritega, on soovitatav Ranexa annust ettevaatlikult tiitrida. Võib osutuda vajalikuks Ranexa annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP3A4 indutseerivad ained: Rifampitsiin (600 mg üks kord päevas) vähendab ranolasiini tasakaalukontsentratsioone ligikaudu 95%. Ravi alustamist Ranexaga tuleb vältida CYP3A4 indutseerivate ainete (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna) kasutamise ajal (vt lõik 4.4).

CYP2D6 inhibiitorid: Ranolasiini metaboliseerib osaliselt CYP2D6; seetõttu võivad selle ensüümi inhibiitorid suurendada ranolasiini kontsentratsioone vereplasmas. Tugev CYP2D6 inhibiitor paroksetiin suurendas annuses 20 mg üks kord päevas ranolasiini tasakaalukontsentratsioone vereplasmas annusel 1000 mg kaks korda päevas keskmiselt 1,2 korda. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Annusel 500 mg kaks korda päevas võib ravimi kasutamine koos tugeva CYP2D6 inhibiitoriga suurendada ranolasiini kõveraalust pindala ligikaudu 62% võrra.

Ranolasiini toime muudele ravimitele

Ranolasiin on mõõdukas kuni tugev P-gp inhibiitor ja kerge CYP3A4 inhibiitor ning võib suurendada P-gp või CYP3A4 substraatide kontsentratsioone vereplasmas. P-gp poolt transporditavate ravimite jaotumine kudedes võib suureneda.

Võib tekkida vajadus kohaldada tundlike CYP3A4 substraatide (nt simvastatiin, lovastatiin) ja kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 susbtraatide (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus) annuseid, sest RANEXA võib suurendada nende ravimite plasmasisaldusi.

Kättesaadavad andmed näitavad, et ranolasiin on nõrk CYP2D6 inhibiitor. Ranexa 750mg kasutamine kaks korda päevas suurendas metoprolooli kontsentratsiooni 1.8 korda. Samaaegsel manustamisel Ranexaga võib suureneda metoprolooli või teiste CYP2D6 substraatide (nt propafenoon ja flekainiid või vähemal määral tritsüklilised antidepressandid ja antipsühhootikumid) toime ning võib osutuda vajalikuks nende ravimite annuseid vähendada.

CYP2B6 inhibeerimise potentsiaali ei ole hinnatud. Samaaegsel manustamisel CYP2B6 substraatidega (nt bupropioon, efavirens, tsüklofosfamiid) on soovitatav olla ettevaatlik.

Digoksiin: Ranexa manustamisel koos digoksiiniga on esinenud digoksiini kontsentratsiooni keskmiselt 1,5-kordset tõusu. Seetõttu on vaja pärast ravi alustamist ja lõpetamist Ranexaga jälgida digoksiini tasemeid.

Simvastatiin: Simvastatiini metabolism ja kliirens on suuresti sõltuvad CYP3A4-st. Ranexa kasutamisel 1000 mg kaks korda päevas suurenesid simvastatiinlaktooni ja simvastatiinhappe kontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 2 korda. Suurte simvastatiini annustega on seostatud rabdomüolüüsi, samuti on turuletulekujärgselt rabdomüolüüsi täheldatud patsientidel, kes saavad raviks Ranexat ja simvastatiini. Kui patsient saab raviks Ranexat mis tahes annuses, tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ga üks kord ööpäevas.

Atorvastatiin: Ranexa 1000 mg kasutamisel kaks korda ööpäevas suurendas 80 mg atorvastatiini kontsentratsiooni maksimumi (Cmax) ja AUC vastavalt 1,4 ja 1,3 korda ja muutis atorvastatiini metaboliitide kontsentratsiooni maksimumi (Cmax) ja AUC vähem kui 35%. Ranexa kasutamise ajal tuleb atorvastatiini annust vähendada ja kohaldada sobivat kliinilist jälgimist.

Ranexa kasutamise ajal võib kaaluda ka teiste statiinide, mis metaboliseeruvad üle CYP3A4 (nt: lovastatiin) annuse vähendamist.

Takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus, everoliimus: Ranolasiini manustamise järel on patsientidel täheldatud takroliimuse (CYP3A4 substraat) plasmasisalduse suurenemist. Ranexa ja takroliimuse koosmanustamisel on soovitatav jälgida takroliimuse plasmasisaldust ning vajaduse korral muuta takroliimuse annustamist. Sama soovitus kehtib ka teiste kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 susbstraatide kohta (nt tsüklosporiin, siroliimus, everoliimus).

Ravimid, mida transpordib orgaaniliste katioonide transporter-2 (OCT2): metformiini (kasutatuna 1000 mg kaks korda ööpäevas) plasmakontsentratsioon suurenes 1,4 ja 1,8 korda teist tüüpi diabeediga isikutel, kes samaaegselt kasutasid Ranexat vastavalt 500 mg ja 1000 mg kaks korda ööpäevas. Teised OCT2 substraadid, seal hulgas (kuid mitte ainult) pindolool ja varenikliin võivad olla mõjutatud samal määral.

Teoreetiline oht on, et ranolasiini samaaegne kasutamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli, võib tekitada farmakodünaamilise koostoime ja suurendada võimalikku ventrikulaarsete arütmiate riski. Sellised ravimid on näiteks teatavad antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin), teatavad antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid, prokainamiid), erütromütsiin ja tritsüklilised antidepressandid (nt imipramiin, doksepiin, amitriptülliin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus: Ranolasiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgas. Loomkatsed näitavad embrüotoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Ranexat ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine: Ei ole teada, kas ranolasiin eritub inimese rinnapiima. Rottidel olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidatud ranolasiini eritumist piima (üksikasjad vt lõik 5.3). Oht imetatavale lapsele pole välistatud. Imetamise ajal ei tohi Ranexat kasutada.

Fertiilsus: Loomadega läbi viidud reproduktsiooniuuringud ei ole näidanud kahjulikke toimeid viljakusele (vt lõik 5.3). Ranolasiini toime inimese viljakusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ranexa toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ranexa võib põhjustada pearinglust, nägemise ähmastumist, diploopia, segasusseisundit, koordinatsiooni häireid ja hallutsinatsioone (vt lõik 4.8), mis võib kahjustada autojuhtimist ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ranexat kasutavatel patsientidel tekkivad kõrvaltoimed on üldjuhul kerged kuni mõõdukad ning tekivad sageli ravi 2 esimese nädala jooksul. Neist teatati kliinilise arendusprogrammi 3. faasis, milles osales kokku 1030 kroonilise stenokardiaga patsienti, keda raviti Ranexaga.

Allpool on loetletud organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mille seos raviga on vähemalt võimalik. Sagedust määratletakse järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja väga harv (< 1/10 000).

Ainevahetus- ja toitumishäired
Aeg-ajalt: anoreksia, isu vähenemine, dehüdratsioon.
Harv: hüponatreemia

Psühhiaatrilised häired
Aeg-ajalt: ärevus, unetus segasusseisund, hallutsinatsioon.
Harv: desorientatsioon.

Närvisüsteemi häired
Sage: pearinglus, peavalu.
Aeg-ajalt: letargia, sünkoop, hüpesteesia, unisus, treemor, posturaalne pearinglus, paresteesia.
Harv: amneesia, teadvuse ähmastumine, teadvuse kaotus, koordinatsiooni häire, kõndimise häire, parosmia.
Teadmata: müokloonus.

Silma kahjustused
Aeg-ajalt: nägemise ähmastumine, nägemishäired, diploopia.

Kõrva ja labürindi häired
Aeg-ajalt: vertiigo, tinnitus.
Harv: kuulmiskahjustus.

Vaskulaarsed häired
Aeg-ajalt: kuumahoog, hüpotensioon.
Harv: perifeerne külmatunne, ortostaatiline hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, köha, epistaksis.
Harv: kõripitsitus.

Seedetrakti häired
Sage: kõhukinnisus, oksendamine, iiveldus.
Aeg-ajalt: kõhuvalu, suukuivus, düspepsia, kõhupuhitus, ebamugavustunne maos.
Harv: pankreatiit, erodeeriv duodeniit, suu hüpesteesia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Aeg-ajalt: kihelus, hüperhidroos.
Harv: angioödeem, allergiline dermatiit, nõgestõbi, külm higi, lööve.

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused
Aeg-ajalt: jäsemete valu, lihaskrambid, liigeste turse, lihasnõrkus.

Neerude ja kuseteede häired
Aeg-ajalt: düsuuria, hematuuria, kromatuuria.
Harv: äge neerupuudulikkus, uriini retensioon.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired
Harv: erektsioonihäired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Sage: asteenia.
Aeg-ajalt: väsimus, perifeerne turse.

Uuringud
Aeg-ajalt: vere kreatiniinitaseme tõus, vere uureataseme tõus, korrigeeritud QT-intervalli pikenemine, trombotsüütide või valgeliblede arvu suurenemine, kehakaalu alanemine.
Harv: maksaensüümide taseme tõus.

Uuringus MERLIN-TIMI 36 oli kõrvaltoimete profiil üldiselt samasugune. Selle pikaajalise uuringu käigus teatati ka ägedast neerupuudulikkusest, mida esines vähem kui 1% nii ranolasiini kui platseebot saanud patsientidel.Analüüsid patsientidel, kellel võib pidada kõrvalnähtude ohtu suuremaks nende ravimisel teiste stenokardiaravimitega, nt kellel on diabeet, I või II astme südamepuudulikkus või obstruktiivne kopsuhaigus, kinnitasid, et nende seisunditega ei kaasnenud kõrvaltoimete sageduse kliiniliselt oluline suurenemine.

RIVER-PCI uuringus (vt lõik 5.1), kus mittetäieliku revaskularisatsiooniga patsientidele PKI protseduuri järgselt manustati ligikaudu 70 nädala jooksul ranolasiini kuni 1000 mg kaks korda ööpäevas või platseebot, täheldati ranolasiiniga ravitud patsientidel kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Selles uuringus oli ranolasiinirühmas suurem südame paispuudulikkuse teatamise sagedus (2,2% *vs.* 1,0% platseeboga). Samuti esines transitoorset isheemilist atakki sagedamini patsientidel, keda raviti 1000 mg ranolasiiniga kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga (vastavalt 1,0% *vs.* 0,2%), kuid insuldi esinemissagedus oli ravirühmades sarnane (ranolasiiniga 1,7% *vs* platseeboga 1,5%).

Eakad, neerukahjustus ja väike kehakaal: Eakatel ja neerukahjustusega patsientidel esines kõrvaltoimeid üldiselt sagedamini; neil alarühmadel esines aga sama tüüpi nähte kui üldises populatsioonis. Kõige sagedamini Ranexa kasutamisel esinenud kõrvaltoimetest (platseeboga korrigeeritud sagedused) esinesid eakatel (≥ 75 aastat) sagedamini kui noorematel patsientidel (< 75 aastat) järgmised kõrvaltoimed: kõhukinnisus (8%, võrreldes 5%-ga), iiveldus (6%, võrreldes 3%-ga), hüpotensioon (5%, võrreldes 1%-ga) ja oksendamine (4%, võrreldes 1%-ga).

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30– 80 ml/min) esines võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min) kõige

sagedamini järgmisi nähte järgmiste platseeboga korrigeeritud sagedustega: kõhukinnisus (8%, võrreldes 4%-ga), pearinglus (7%, võrreldes 5%-ga) ja iiveldus (4%, võrreldes 2%-ga).

Väikese kehakaaluga patsientidel (≤ 60 kg) esinenud kõrvaltoimed olid üldiselt oma tüübilt ja sageduselt sarnased suurema kehakaaluga (> 60 kg) patsientidel esinenud kõrvaltoimetega; järgmiste sagedate kõrvaltoimete platseeboga korrigeeritud esinemissagedused olid siiski väiksema kehakaaluga patsientidel suuremad kui raskematel patsientidel: iiveldus (14%, võrreldes 2%-ga), oksendamine (6%, võrreldes 1%-ga) ja hüpotensioon (4%, võrreldes 2%-ga).

Laboratoorsed tulemused: Ranexat kasutanud tervetel uuringus osalejatel ja patsientidel esines väikesi kliiniliselt ebaolulisi pöörduvaid seerumi kreatiniinitaseme tõuse. Nende leidudega ei kaasnenud toksilisuse avaldumist neerudel. Tervete vabatahtlike neerufunktsiooni uuring näitas kreatiniini kliirensi vähenemist, kuigi glomerulaarfiltratsiooni kiiruses ei olnud neerutuubulitest kreatiniini eritumise inhibitsioonile viitavaid muutusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suure suukaudse annuse talutavuse uuringus stenokardiaga patsientidega suurenes pearingluse, iivelduse ja oksendamise esinemissagedus annusest sõltuvalt. Lisaks neile kõrvalnähtudele täheldati intravenoosse üleannustamise uuringus tervete vabatahtlikega diploopiat, letargiat ja sünkoopi. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Ligikaudu 62% ranolasiinist seondub plasmavalkudega, seega ei ole täielik kliirens hemodialüüsi teel tõenäoline.

Turuletulekujärgselt on teatatud tahtlikust üleannustamisest kas ainult Ranexaga või kombinatsioonis teiste ravimitega, mis on lõppenud surmaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: muud südameravimid, ATC-kood: C01EB18

Toimemehhanism: Ranolasiini toimemehhanism on suures osas teadmata. Ranolasiinil võib olla teatav stenokardiavastane toime hilise naatriumivoo inhibeerimise tõttu südamerakkudes. See vähendab naatriumi rakusisest kuhjumist ja seega vähendab rakkudes kaltsiumi ülekoormust. Arvatakse, et ranolasiin vähendab oma hilist naatriumivoogu vähendava toime kaudu neid ioonide tasakaaluhäireid rakkudes ka isheemia korral. See rakkude kaltsiumi ülekoormuse vähendamine parandab eeldatavasti südamelihase lõõgastumist ja seega vähendab vasaku vatsakese diastoolset jäikust. Kliinilisteks tõenditeks ranolasiini pärssiva toime kohta hilisele naatriumivoole on QTc-intervalli oluline lühenemine ja diastoolse lõõgastumise paranemine avatud uuringus 5 pikenenud QT-sündroomiga patsiendiga (LQT3 koos SCN5A ΔKPQ geenimutatsiooniga).

Need toimed ei sõltu muutustest südame löögisageduses, vererõhus ega vasodilatatsioonis.

Farmakodünaamilised toimed

Hemodünaamilised toimed: Ranolasiini kas monoteraapiana või koos teiste stenokardiaravimitega kasutanud patsientidel täheldati kontrollitud uuringutes minimaalset keskmise südame löögisageduse (< 2 lööki minutis) ja keskmise süstoolse vererõhu (< 3 mm Hg) vähenemist.

EKG-ga avastatavad toimed: Ranexaga ravitud patsientidel on täheldatud QTc-intervalli annuse ja plasmakontsentratsiooniga seotud pikenemist (ligikaudu 6 msek annusel 1000 mg kaks korda päevas), T-saki amplituudi vähenemist ning teatavatel juhtudel sälgulist T-sakki. Need ranolasiini toimed pindmisele EKG-le arvatakse tulenevat vatsakese aktsioonipotentsiaali pikendavast kiiresti korrigeeruva kaaliumivoo pärssimisest ja vatsakese aktsioonipotentsiaali lühendava hilise naatriumivoo pärssimisest. 1308 patsiendi ja terve vabatahtliku kohta saadud koondandmete populatsioonianalüüs näitas QTc keskmist suurenemist lähteseisundiga võrreldes 2,4 msek võrra 1000 ng/ml ranolasiini plasmakontsentratsiooni kohta. See väärtus on kooskõlas pöördeliste kliiniliste uuringute andmetega, mille kohaselt QTcF (Fridericia korrektsiooni) muutus lähteandmetega võrreldes pärast annuseid 500 ja 750 mg kaks korda päevas oli keskmiselt 1,9 ja 4,96 msek. Kliiniliselt olulise maksakahjustusega patsientidel on see kalle suurem.

Suures uuringus (MERLIN-TIMI 36) 6560 patsiendiga, kellel oli äge koronaarsündroom ehk ebastabiilne stenokardia/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarkt (UA/NSTEMI ACS), ei olnud Ranexa rühmas platseeboga võrreldes erinevusi kõikidel põhjustel suremuse (suhteline risk ranolasiin:platseebo 0,99) või kardiaalse äkksurma ohus (suhteline risk ranolasiin:platseebo 0,87) ega sümptomaatilise registreeritud arütmia sageduses (3,0% võrreldes 3,1%-ga).

Ranexat kasutanud 3162 patsiendil ei leitud MERLIN-TIMI 36 uuringus 7-päevase Holteri monitooringu jooksul proarütmilist toimet. Ranexat kasutanud patsientidel esines arütmiat oluliselt vähem (80%) kui platseebo rühmas (87%), sealhulgas ventrikulaarset tahhükardiat ≥ 8 lööki (5% võrreldes 8%-ga).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus: Kliinilised uuringud näitasid Ranexa efektiivsust ja ohutust kroonilise stenokardiaga patsientidel selle kasutamisel monoteraapiana või teiste stenokardiaravimite ebapiisava toime korral.

Otsustava tähtsusega uuringus CARISA kasutati Ranexat lisaks ravile atenolooliga 50 mg üks kord päevas, amlodipiiniga 5 mg üks kord päevas või diltiaseemiga 180 mg üks kord päevas. 823 patsienti (23% neist naised) randomiseeriti uuringusse, milles kasutati 12-nädalase ravi jooksul Ranexat 750 mg kaks korda päevas või 1000 mg kaks korda päevas või platseebot. Ranexa pikendas selle kasutamisel lisaravimina 12-nädalase ravi tulemusena platseebost efektiivsemalt mõlema uuritud annusega koormuse kestust, võrreldes lähtetasemega. Kuid kahe annuse puhul koormuse kestus ei erinenud (24 sekundit, võrreldes platseeboga; $p \leq 0,03$).

Ranexa kasutamise tulemusena vähenes võrreldes platseeboga oluliselt stenokardiahoogude arv nädalas ja lühiajalise toimega nitroglütseriini kasutamine. Ravi ajal ranolasiiniga harjumist ei tekkinud ja pärast ravi järsku katkestamist stenokardiahoogude sagenemist ei täheldatud. Koormuse kestus paranes 1000 mg kaks korda päevas kasutatud annuse puhul naistel ligikaudu 33% meeste kestuse paranemismäärast. Kuid stenokardiahoogude sagedus ja nitroglütseriini kasutamine vähenesid naistel ja meestel sarnaselt. Võttes arvesse kõrvaltoimete sõltuvust annusest ja efektiivsuse sarnasust annustel 750 ja 1000 mg kaks korda päevas, on soovitatav kasutada maksimaalse annusena 750 mg kaks korda päevas.

Teises uuringus ERICA kasutati Ranexat lisaks ravile amlodipiiniga 10 mg üks kord päevas (maksimaalne ette nähtud annus). 565 patsienti randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas Ranexa algannust 500 mg kaks korda päevas või platseebot 1 nädala jooksul, millele järgnes 6 nädalat kestnud ravi Ranexaga 1000 mg kaks korda päevas või platseeboga lisaks samaaegsele ravile amlodipiiniga 10 mg üks kord päevas. Peale selle kasutas 45% uuringu populatsioonist ka pika toimeajaga nitraate. Ranexa kasutamise tulemusena vähenes võrreldes platseeboga oluliselt stenokardiahoogude arv nädalas ($p = 0,028$) ja lühiajalise toimega nitroglütseriini kasutamine ($p = 0,014$). Nii stenokardiahoogude keskmine arv kui ka kasutatud nitroglütseriinitablettide arv vähenesid ligikaudu ühe võrra nädalas.

Põhilises annuse kindlaksmääramise uuringus MARISA kasutati ranolasiini monoteraapiana. 191 patsienti randomiseeriti raviks Ranexaga 500 mg kaks korda päevas, 1000 mg kaks korda päevas,

1500 mg kaks korda päevas ja vastavasse platseeborühma, igaühte ristuuringuna 1 nädalaks. Ranexa pikendas kõikide uuritud annustega platseebost oluliselt paremini koormuse kestust, stenokardiahooni kulunud aega ja 1 mm ST segmendi depressioonini kulunud aega ning täheldati ravivastuse sõltuvust annusest. Koormuse kestuse paranemine oli võrreldes platseeboga statistiliselt oluline ranolasiini kõigi kolme annuse puhul, alates 24 sekundist 500 mg kasutamisel kaks korda päevas kuni 46 sekundini annusel 1500 mg kaks korda päevas, mis näitab ravivastuse sõltuvust annusest. Selles uuringus oli koormuse kestus kõige pikem 1500 mg kasutanud rühmas; kõrvaltoimete esinemine sagenes siiski disproportsionaalselt ja annusega 1500 mg uuringut ei jätkatud.

Suures tulemusnäitajate uuringus (MERLIN-TIMI 36) 6560 ägeda koronaarsündroomi ehk ebastabiilse stenokardia/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarktiga patsiendiga ei olnud kõikidel põhjustel suremuse (suhteline risk ranolasiin: platseebo 0,99) ja südamehaigusest põhjustatud äkksurma (suhteline risk ranolasiin: platseebo 0,87) riskis ega sümptomaatiliste dokumenteeritud arütmiate esinemissageduses (3,0% *vs.* 3,1%) Ranexa rühma ja platseeborühma vahel erinevusi nende lisamisel tavapärasele raviskeemile (millesse kuulusid beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, nitraadid, trombotsüütide vastased ja lipiididetaset alandavad ravimid ja AKE-inhibiitorid). Ligikaudu pooltel uuringus MERLIN-TIMI 36 osalenud patsientidel oli esinenud stenokardiat. Tulemused näitasid, et ranolasiini kasutanud patsientidel oli koormuse kestus platseebot kasutanud patsientidega võrreldes 31 sekundi võrra pikem ($p = 0,002$). Seattle'i stenokardia küsimustik näitas olulist mõju mitmes dimensioonis, sealhulgas stenokardia esinemissagedusele ($p < 0,001$), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes osalejatest ei olnud valgest rassist vaid väike osa; seepärast ei ole võimalik teha järeldusi ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta muudest rassidest patsientidele.

III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga sündmuspõhises uuringus (RIVER-PCI) 2604 patsiendiga vanuses ≥ 18-aastat, kellel oli anamneesis krooniline stenokardia ja mittetäielik revaskularisatsioon pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni (PKI), tiitriti annus üles kuni 1000 mg kaks korda ööpäevas (annus, mis ei ole kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes heaks kiidetud). Esmase liittulemusnäitaja (aeg esmakordse isheemiast tingitud revaskularisatsioonini või isheemiast tingitud hospitaliseerimiseni ilma revaskularisatsioonita) osas ei ilmnenud ranolasiinirühma (26,2%) ega platseeborühma (28,3%) vahel olulisi erinevusi, riskitiheduste suhe 0,95; 95% CI 0,82...1,10; $p = 0,48$. Kõikidest põhjustest tingitud suremuse, kardiovaskulaarsete surmade või oluliste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE) ja südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste risk oli ravirühmade üldpopulatsioonis sarnane, kuid MACE-d täheldati sagedamini ranolasiiniga ravitud kui platseebot saavatel ≥ 75-aastastel patsientidel (vastavalt 17,0% *vs.* 11,3%); lisaks esines ≥ 75-aastastel patsientidel kõikidest põhjustest tingitud suremuse arvuline suurenemine (9,2% *vs*. 5,1%; $p = 0,074$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Maksimaalseid kontsentratsioone vereplasmas (C_{max}) täheldati tavaliselt 2 kuni 6 tunni jooksul pärast Ranexa suukaudset manustamist. Püsikontsentratsioon saavutatakse üldjuhul 3 päeva jooksul annustega kaks korda päevas.

Imendumine: Ranolasiini keskmine absoluutne biosaadavus pärast ranolasiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettide suukaudset manustamist oli 35−50%, suure individuaalse varieerumisega. Ranexa ekspositsioon suureneb rohkem kui annusega proportsionaalselt. Kõveraalune pindala püsikontsentratsioonil suurenes 2,5- kuni 3-kordselt annuse suurendamisel 500 mg–lt 1000 mg-le kaks korda päevas. Farmakokineetilises uuringus tervete vabatahtlikega oli pärast annust 500 mg kaks korda päevas püsikontsentratsioon C_{max} keskmiselt ligikaudu 1770 (standardhälve 1040) ng/ml ja püsikontsentratsiooni AUC_{0-12} keskmiselt 13 700 (standardhälve 8290) ng x h/ml. Toit ei mõjuta ranolasiini imendumise määra ega ulatust.

Jaotumine: Ligikaudu 62% ranolasiinist seondub plasmavalkudega, põhiliselt alfa-1 happe glükoproteiiniga ja nõrgalt albumiiniga. Keskmine jaotusmaht püsikontsentratsioonil (V_{ss}) on ligikaudu 180 liitrit.

Eliminatsioon: Ranolasiin elimineerub peamiselt metabolismi teel. Vähem kui 5% annusest eritub muutumatul kujul uriini ja roojaga. Pärast ühekordse 500 mg annuse [^{14}C]-ranolasiini suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele väljus 73% radioaktiivsusest uriiniga ja 25% roojaga.

Ranolasiini kliirens on annusest sõltuv ja väheneb annuse suurenedes. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenoosset manustamist on ligikaudu 2–3 tundi. Ranolasiini lõplik poolväärtusaeg püsikontsentratsioonil pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 7 tundi, kuna eliminatsiooni piirab imendumismäär.

Biotransformatsioon: Ranolasiini metabolism on kiire ja ulatuslik. Tervetel noortel täiskasvanutel moodustab pärast [^{14}C]-ranolasiini ühekordse suukaudse 500 mg annuse manustamist ligikaudu 13% radioaktiivsusest vereplasmas sisalduv ranolasiin. Inimese vereplasmas (47 metaboliiti), uriinis (> 100 metaboliiti) ja roojas (25 metaboliiti) on määratud kindlaks suur hulk metaboliite. On määratud kindlaks 14 primaarset metabolismiteed, millest tähtsaimad on O-demetüülimine ja N-dealküülimine. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et ranolasiin metaboliseerub eelkõige CYP3A4, aga ka CYP2D6 abil. Annusel 500 mg kaks korda päevas oli CYP2D6 toimeta uuringus osalejatel (aeglane metabolism) kõveraalune pindala 62% suurem kui uuringus osalejatel, kellel oli CYP2D6 metaboliseerimise võime (ulatuslik metabolism). Vastav vahe annusel 1000 mg kaks korda päevas oli 25%.

Erigrupid

Mitmesuguste tegurite mõju ranolasiini farmakokineetikale hinnati 928 stenokardiapatsiendist ja tervest vabatahtlikust koosnenud populatsiooni farmakokineetilise hindamise käigus.

Soo mõju: Sugu farmakokineetilistele parameetritele kliiniliselt asjakohast mõju ei avaldanud.

Eakad patsiendid: Ainuüksi vanus farmakokineetilistele parameetritele kliiniliselt asjakohast mõju ei avaldanud. Eakatel võib siiski kokkupuude ranolasiiniga suureneda neerufunktsiooni vanusest tuleneva halvenemise tõttu.

Kehakaal: 40 kg kaaluvatel patsientidel oli võrreldes 70 kg kaaluvate patsientidega kokkupuude hinnanguliselt 1,4 korda suurem.

Kongestiivne südamepuudulikkus: NYHA III ja IV klassi kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel olid plasmakontsentratsioonid hinnanguliselt ligikaudu 1,3 korda suuremad.

Neerukahjustus: Uuringus, milles hinnati neerufunktsiooni mõju ranolasiini farmakokineetikale, oli kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega uuringus osalejatel ranolasiini kõveraalune pindala keskmiselt 1,7 kuni 2 korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Neerupuudulikkusega uuringus osalejatel täheldati kõveraaluse pindala suurt individuaalset varieerumist. Metaboliitide kõveraalune pindala suurenes neerufunktsiooni halvenedes. Raske neerukahjustusega patsientidel suurenes ühe ranolasiini farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi kõveraalune pindala 5-kordselt.

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis suurenes mõõduka kahjustusega (kreatiniini kliirens 40 ml/min) patsientidel ranolasiiniga kokkupuude hinnanguliselt 1,2-kordselt. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 10–30 ml/min) patsientidel suurenes ranolasiiniga kokkupuude hinnanguliselt 1,3–1,8-kordselt.

Dialüüsi mõju ranolasiini farmakokineetikale ei ole hinnatud.

Maksakahjustus: Ranolasiini farmakokineetikat on uuritud kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kerge maksakahjustus patsientide ranolasiini kõveraalust pindala ei mõjutanud, kuid mõõduka kahjustusega patsientidel suurenes see 1,8-kordselt. Neil patsientidel oli QT-intervalli pikenemine rohkem väljendunud.

Lapsed: Ranolasiini farmakokineetilisi parameetreid pediaatrilisel populatsioonil (< 18 aastat) ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele: ranolasiini kasutamisega seostati krampide tekkimist ja suremuse suurenemist rottidel ja koertel plasmakontsentratsioonidel, mis ületasid kavandatud maksimaalset kliinilist annust ligikaudu 3-kordselt.

Korduva annuse toksilisuse uuringud rottidega näitasid, et raviga kaasnesid muutused neerupealistes, kui annused olid veidi suuremad kliinilistel patsientidel kasutatavatest annustest. Seda toimet seostatakse plasma kolesteroolitasemete tõusuga. Inimestel ei ole samasuguseid muutusi leitud. Inimestel toimet adrenokortikaalteljele ei täheldatud.

Pikaajalistes kantserogeensuse uuringutes ranolasiini annustega kuni 50 mg/kg päevas (150 mg/m^2 päevas) hiirtel ja 150 mg/kg päevas (900 mg/m^2 päevas) rottidel ühtki liiki kasvajate esinemissageduse asjakohast suurenemist ei täheldatud. Need annused on mg/m^2 alusel samaväärsed vastavalt 0,1- ja 0,8-kordse maksimaalse inimestele soovitatud annusega 2 grammi ning on nendel liikidel maksimaalsed talutavad annused.

Suukaudne ranolasiini manustamine rottidele (nii isas- kui emasloomad), mis põhjustas vastavalt 3.6 või 6.6 korda kõrgema ekspositsiooni (AUC) kui on eeldatav inimestel, ei omanud toimet fertiilsusele. Rottidel ja küülikutel läbiviidud embrüofetaalsetes uuringutes, kus emasloomadel oli ranolasiini plasmakontsentratsioon (AUC) sarnane inimestel eeldatavale kontsentratsioonile, ei täheldatud toimet küüliku lootele.
Rottidel toime lootele puudus, kui emasloomade ekspositsioon (AUC) oli 2 korda kõrgem kui on eeldatav inimesel. Loote kaalu langust ja osteogeneesi vähenemist kirjeldati kui emasloomade ekspositsioon oli 7.5 korda suurem inimesel eeldatavast. Kui lakteerivate loomade ekspositsioon oli 1.3 korda kõrgem inimesel eeldatavast, siis poegade postnataalset suremust ei täheldatud. Kuid postnataalset suremust täheldati koos ranolasiini eritumisega lakteeriva roti piima, kui ekspositsioon oli 3 korda kõrgem inimesel eeldatavast. Vastsündinud rottidel ei tekkinud kõrvaltoimeid kui ekspositsioon oli inimestel täheldatuga sarnane.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kõikide ranolasiini toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide abiained:
karnaubavaha
hüpromelloos
magneesiumstearaat
metakrüülhappe-etüülakrülaadi-kopolümeer (1:1)
mikrokristalliline tselluloos
naatriumhüdroksiid
titaandioksiid

500 mg tableti täiendavad abiained:
makrogool
polüvinüül alkohol –osa hüdrolüüsitud
raudoksiid, kollane (E172)
raudoksiid, punane (E172)

talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend: 5 aastat
Pudel: 4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 või 20 tabletiga läbipaistev blister (PVC/PVDC/alumiinium). Ühes karbis on 2, 3 või 5 blistrit (30, 60 või 100 tabletti) või HDPE pudel, milles on 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/462/003 60 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/004 60 tabletti pudelis
EU/1/08/462/009 30 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/010 100 tabletti blisterpakendis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 09. juuli 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. märts 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 750 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 750 mg ranolasiini.
Abiained: Tablett sisaldab 0,04 mg asovärvainet E102 ja 12,0 mg laktoosmonohüdraati.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
Heleroheline ovaalne tablett, mille ühele küljele on pressitud 750.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ranexa on näidustatud lisaravimina sümptomaatiliseks raviks stabiilse stenokardiaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus esmavaliku stenokardiaravimitega (nt beetablokaatorid ja/või kaltsiumi antagonistid) piisavalt kontrollile ei allu või kes neid ravimeid ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ranexat turustatakse 375 mg, 500 mg ja 750 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena.

Täiskasvanud: Ranexa soovituslik algannus on 375 mg kaks korda päevas. Annust võib suurendada 2-4 nädala pärast tasemeni 500 mg kaks korda päevas ja titreerida olenevalt patsiendi ravivastusest täiendavalt soovitatava maksimaalse annuseni 750 mg kaks korda päevas (vt lõik 5.1).

Raviga seotud kõrvalnähtude (nt pearinglus, iiveldus või oksendamine) tekkimisel võib osutuda vajalikuks titreerida Ranexa annust väiksemaks, tasemele 500 mg või 375 mg kaks korda päevas. Kui sümptomid pärast annuse vähendamist ei kao, tuleb ravi katkestada.

Samaaegne ravi CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega: Patsientidel, keda ravitakse mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt diltiaseem, flukonasool, erütromütsiin) või P-gp inhibiitoritega (nt verapamiil, tsüklosporiin), on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Neerukahjustus: Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30–80 ml/min) on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) on Ranexa kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Maksakahjustus: Kerge maksakahjustusega patsientidel on soovitatav annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele on Ranexa kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Eakad: Eakatel patsientidel tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõik 4.4). Eakatel võib kokkupuude ranolasiiniga suureneda neerufunktsiooni vanusest tuleneva halvenemise tõttu (vt lõik 5.2). Eakatel esines kõrvaltoimeid sagedamini (vt lõik 4.8).

Väike kehakaal: Väikese kehakaaluga (≤ 60 kg) patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini. Väikese kehakaaluga patsientidel tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kongestiivne südamepuudulikkus: Mõõduka või raske kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA III–IV klass) tuleb annust ettevaatlikult tiitrida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
Ranexa ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ranexa tabletid tuleb veega tervelt alla neelata ning neid ei tohi purustada, murda ega närida. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1.
Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Mõõdukas või raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon) samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5).
Ia klassi (nt kinidiin) või III klassi (nt dofetiliid, sotalool) antiarütmikumide, välja arvatud amiodarooni samaaegne manustamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatlik peab olema ranolasiini määramisel või annuse suuremaks tiitrimisel patsientidele, kelle puhul eeldatakse kokkupuute suurenemist:

- mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5);
- P-gp inhibiitorite samaaegne manustamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5);
- kerge maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2);
- kerge või mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30–80 ml/min) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- eakad (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- väikese kehakaaluga patsiendid (≤ 60 kg) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2);
- mõõduka või raske kongestiivse südamepuudulikkusega patsiendid (NYHA III–IV klass) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsientidel, kellel esineb mitu nimetatud tegurit koos, suureneb kokkupuude eeldatavasti täiendavalt. Tõenäoline on annusest sõltuvate kõrvalnähtude tekkimine. Ranexa kasutamisel patsientidel, kellel esineb mitu nimetatud tegurit, tuleb patsienti sageli jälgida kõrvalnähtude suhtes ning vajaduse korral annust vähendada ja ravi katkestada.

Neis alarühmades on kõrvaltoimete sagenemise oht kokkupuute suurenemisel suurem patsientidel, kellel puudub CYP2D6 toime (aeglased metaboliseerijad), võrreldes uuringus osalejatega, kellel on CYP2D6 metaboliseerimisvõime (ulatuslikud metaboliseerijad) (vt lõik 5.2). Eelnimetatud ettevaatusabinõud põhinevad CYP2D6 aeglasest metaboliseerijast patsientide riskil ning on vajalikud, kui CYP2D6 staatus ei ole teada. CYP2D6 ulatusliku metabolismiga patsientidel on ettevaatusabinõude vajalikkus väiksem. Kui patsiendi CYP2D6 staatus on kindlaks määratud (nt genotüüpimise teel) või on selle metabolism teadaolevalt ulatuslik, võib Ranexat neil patsientidel ettevaatlikult kasutada, kui neil on mitu eelnimetatud riskitegurit.

QT intervalli pikenemine: Ranolasiin blokeerib I_{Kr} ja pikendab QTc-intervalli sõltuvalt annusest. Patsientide ja tervete vabatahtlike kohta saadud koondandmete populatsioonipõhine analüüs näitas, et plasmakontsentratsiooni ja QTc-intervalli suhte kalle oli hinnanguliselt 2,4 msek 1000 ng/ml kohta, mis tähendab pikenemist ligikaudu 2 kuni 7 msek võrra kogu plasmakontsentratsiooni vahemikus ranolasiini kasutamisel 500 kuni 1000 mg kaks korda päevas. Seepärast tuleb olla ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel on kaasasündinud või perekonnas esinenud pikenenud QT-intervalli sündroom või teadaolev omandatud QT-intervalli pikenemine või kes kasutavad QTc-intervalli mõjutavaid ravimeid (vt ka lõik 4.5).

Ravimi koostoime: Samaaegne manustamine CYP3A4 indutseerivate ainetega vähendab eeldatavasti ravimi toimet. Ranexat ei tohi kasutada patsientidel, kes saavad ravi CYP3A4 indutseerivate ainetega (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna) (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus: Neerufunktsioon vanusega halveneb, mistõttu on tähtis ravi ajal ranolasiiniga neerufunktsiooni regulaarselt kontrollida (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Laktoos: Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Asovärvaine E102: Ravim sisaldab asovärvainet E102, mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Naatrium: Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi toimeainet prolongeeritult vabastavas tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime ranolasiinile

CYP3A4 või P-gp inhibiitorid: Ranolasiin on tsütokroom CYP3A4 substraat. CYP3A4 inhibiitorid suurendavad ranolasiini kontsentratsiooni vereplasmas. Plasmakontsentratsiooni suurenedes võib suureneda ka annusega seotud kõrvaltoimete (nt iiveldus, pearinglus) tõenäosus. Samaaegne ravi ketokonasooliga 200 mg kaks korda päevas suurendas ranolasiini kõveraalust pindala (AUC) ravi ajal ranolasiiniga 3,0–3,9-kordselt. Ranolasiini kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ka greibimahl on tugev CYP3A4 inhibiitor.

Diltiaseem (180 kuni 360 mg üks kord päevas) kui mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitor suurendab annusest sõltuvalt 1,5–2,4-kordselt ranolasiini keskmisi tasakaalukontsentratsioone. Patsientidel, keda ravitakse diltiaseemi ja muude mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega (nt erütromütsiin, flukonasool), on soovitatav Ranexa annust ettevaatlikult tiitrida. Võib osutuda vajalikuks Ranexa annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4,4).

Ranolasiin on P-gp substraat. P-gp inhibiitorid (nt tsüklosporiin, verapamiil) suurendavad ranolasiini kontsentratsiooni vereplasmas. Verapamiil (120 mg kolm korda päevas) suurendab ranolasiini tasakaalukontsentratsioone 2,2-kordselt. Patsientidel, keda ravitakse P-gp inhibiitoritega, on soovitatav Ranexa annust ettevaatlikult tiitrida. Võib osutuda vajalikuks Ranexa annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP3A4 indutseerivad ained: Rifampitsiin (600 mg üks kord päevas) vähendab ranolasiini tasakaalukontsentratsioone ligikaudu 95%. Ravi alustamist Ranexaga tuleb vältida CYP3A4 indutseerivate ainete (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna) kasutamise ajal (vt lõik 4.4).

CYP2D6 inhibiitorid: Ranolasiini metaboliseerib osaliselt CYP2D6; seetõttu võivad selle ensüümi inhibiitorid suurendada ranolasiini kontsentratsioone vereplasmas. Tugev CYP2D6 inhibiitor

paroksetiin suurendas annuses 20 mg üks kord päevas ranolasiini tasakaalukontsentratsioone vereplasmas annusel 1000 mg kaks korda päevas keskmiselt 1,2 korda. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Annusel 500 mg kaks korda päevas võib ravimi kasutamine koos tugeva CYP2D6 inhibiitoriga suurendada ranolasiini kõveraalust pindala ligikaudu 62% võrra.

Ranolasiini toime muudele ravimitele

Ranolasiin on mõõdukas kuni tugev P-gp inhibiitor ja kerge CYP3A4 inhibiitor ning võib suurendada P-gp või CYP3A4 substraatide kontsentratsioone vereplasmas. P-gp poolt transporditavate ravimite jaotumine kudedes võib suureneda.

Võib tekkida vajadus kohaldada tundlike CYP3A4 substraatide (nt simvastatiin, lovastatiin) ja kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 susbtraatide (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus) annuseid, sest RANEXA võib suurendada nende ravimite plasmasisaldusi.

Kättesaadavad andmed näitavad, et ranolasiin on nõrk CYP2D6 inhibiitor. Ranexa 750mg kasutamine kaks korda päevas suurendas metoprolooli kontsentratsiooni 1.8 korda. Samaaegsel manustamisel Ranexaga võib suureneda metoprolooli või teiste CYP2D6 substraatide (nt propafenoon ja flekainiid või vähemal määral tritsüklilised antidepressandid ja antipsühhootikumid) toime ning võib osutuda vajalikuks nende ravimite annuseid vähendada.

CYP2B6 inhibeerimise potentsiaali ei ole hinnatud. Samaaegsel manustamisel CYP2B6 substraatidega (nt bupropioon, efavirens, tsüklofosfamiid) on soovitatav olla ettevaatlik.

Digoksiin: Ranexa manustamisel koos digoksiiniga on esinenud digoksiini kontsentratsiooni keskmiselt 1,5-kordset tõusu. Seetõttu on vaja pärast ravi alustamist ja lõpetamist Ranexaga jälgida digoksiini tasemeid.

Simvastatiin: Simvastatiini metabolism ja kliirens on suuresti sõltuvad CYP3A4-st. Ranexa kasutamisel 1000 mg kaks korda päevas suurenesid simvastatiinlaktooni ja simvastatiinhappe kontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 2 korda. Suurte simvastatiini annustega on seostatud rabdomüolüüsi, samuti on turuletulekujärgselt rabdomüolüüsi täheldatud patsientidel, kes saavad raviks Ranexat ja simvastatiini. Kui patsient saab raviks Ranexat mis tahes annuses, tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ga üks kord ööpäevas. Ranexat tarvitavatel patsientidel võib kaaluda ka teiste CYP3A4 poolt metaboliseeritavate statiinide (lovastatiin) annuste piiramist.

Atorvastatiin: Ranexa 1000 mg kasutamisel kaks korda ööpäevas suurendas 80 mg atorvastatiini kontsentratsiooni maksimumi (Cmax) ja AUC vastavalt 1,4 ja 1,3 korda ja muutis atorvastatiini metaboliitide kontsentratsiooni maksimumi (Cmax) ja AUC vähem kui 35%. Ranexa kasutamise ajal tuleb atorvastatiini annust vähendada ja kohaldada sobivat kliinilist jälgimist.

Ranexa kasutamise ajal võib kaaluda ka teiste statiinide, mis metaboliseeruvad üle CYP3A4 (nt: lovastatiin) annuse vähendamist.

Takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus, everoliimus: Ranolasiini manustamise järel on patsientidel täheldatud takroliimuse (CYP3A4 substraat) plasmasisalduse suurenemist. Ranexa ja takroliimuse koosmanustamisel on soovitatav jälgida takroliimuse plasmasisaldust ning vajaduse korral muuta takroliimuse annustamist. Sama soovitus kehtib ka teiste kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 susbstraatide kohta (nt tsüklosporiin, siroliimus, everoliimus).

Ravimid, mida transpordib orgaaniliste katioonide transporter-2 (OCT2): metformiini (kasutatuna 1000 mg kaks korda ööpäevas) plasmakontsentratsioon suurenes 1,4 ja 1,8 korda teist tüüpi diabeediga isikutel, kes samaaegselt kasutasid Ranexat vastavalt 500 mg ja 1000 mg kaks korda ööpäevas. Teised OCT2 substraadid, seal hulgas (kuid mitte ainult) pindolool ja varenikliin võivad olla mõjutatud samal määral.

Teoreetiline oht on, et ranolasiini samaaegne kasutamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli, võib tekitada farmakodünaamilise koostoime ja suurendada võimalikku ventrikulaarsete arütmiate riski. Sellised ravimid on näiteks teatavad antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin), teatavad antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid, prokainamiid), erütromütsiin ja tritsüklilised antidepressandid (nt imipramiin, doksepiin, amitriptülliin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus: Ranolasiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgas. Loomkatsed näitavad embrüotoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Ranexat ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine: Ei ole teada, kas ranolasiin eritub inimese rinnapiima. Rottidel olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidatud ranolasiini eritumist piima (üksikasjad vt lõik 5.3). Oht imetatavale lapsele pole välistatud. Imetamise ajal ei tohi Ranexat kasutada.

Fertiilsus: Loomadega läbi viidud reproduktsiooniuuringud ei näidanud kahjulikke toimeid viljakusele (vt lõik 5.3). Ranolasiini toime inimese viljakusele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ranexa toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ranexa võib põhjustada pearinglust, nägemise ähmastumist, diploopia, segasusseisundit, koordiatsiooni häireid ja hallutsinatsioone (vt lõik 4.8), mis võib kahjustada autojuhtimist ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ranexat kasutavatel patsientidel tekkivad kõrvaltoimed on üldjuhul kerged kuni mõõdukad ning tekivad sageli ravi 2 esimese nädala jooksul. Neist teatati kliinilise arendusprogrammi 3. faasis, milles osales kokku 1030 kroonilise stenokardiaga patsienti, keda raviti Ranexaga.

Allpool on loetletud organsüsteemide ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mille seos raviga on vähemalt võimalik. Sagedust määratletakse järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) ja väga harv (< 1/10 000).

Ainevahetus- ja toitumishäired
Aeg-ajalt: anoreksia, isu vähenemine, dehüdratsioon.
Harv: hüponatreemia

Psühhiaatrilised häired
Aeg-ajalt: ärevus, unetus, segasusseisund, hallutsinatsioon.
Harv: desorientatsioon.

Närvisüsteemi häired
Sage: pearinglus, peavalu.
Aeg-ajalt: letargia, sünkoop, hüpesteesia, unisus, treemor, posturaalne pearinglus, paresteesia.
Harv: amneesia, teadvuse ähmastumine, teadvuse kaotus, koordinatsiooni häire, kõndimise häire, parosmia.
Teadmata: müokloonus.

Silma kahjustused
Aeg-ajalt: nägemise ähmastumine, nägemishäired, diploopia.

Kõrva ja labürindi häired
Aeg-ajalt: vertiigo, tinnitus.

Harv: kuulmiskahjustus.

Vaskulaarsed häired
Aeg-ajalt: kuumahoog, hüpotensioon.
Harv: perifeerne külmatunne, ortostaatiline hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Aeg-ajalt: düspnoe, köha, epistaksis.
Harv: kõripitsitus.

Seedetrakti häired
Sage: kõhukinnisus, oksendamine, iiveldus.
Aeg-ajalt: kõhuvalu, suukuivus, düspepsia, kõhupuhitus, ebamugavustunne maos.
Harv: pankreatiit, erodeeriv duodeniit, suu hüpesteesia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Aeg-ajalt: kihelus, hüperhidroos.
Harv: angioödeem, allergiline dermatiit, nõgestõbi, külm higi, lööve.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused
Aeg-ajalt: jäsemete valu, lihaskrambid, liigeste turse, lihasnõrkus.

Neerude ja kuseteede häired
Aeg-ajalt: düsuuria, hematuuria, kromatuuria.
Harv: äge neerupuudulikkus, uriini retensioon.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired
Harv: erektsioonihäired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Sage: asteenia.
Aeg-ajalt: väsimus, perifeerne turse.

Uuringud
Aeg-ajalt: vere kreatiniinitaseme tõus, vere uureataseme tõus, korrigeeritud QT-intervalli pikenemine, trombotsüütide või valgeliblede arvu suurenemine, kehakaalu alanemine.
Harv: maksaensüümide taseme tõus.

Uuringus MERLIN-TIMI 36 oli kõrvaltoimete profiil üldiselt samasugune. Selle pikaajalise uuringu käigus teatati ka ägedast neerupuudulikkusest, mida esines vähem kui 1% nii ranolasiini kui platseebot saanud patsientidel.Analüüsid patsientidel, kellel võib pidada kõrvalnähtude ohtu suuremaks nende ravimisel teiste stenokardiaravimitega, nt kellel on diabeet, I või II astme südamepuudulikkus või obstruktiivne kopsuhaigus, kinnitasid, et nende seisunditega ei kaasnenud kõrvaltoimete sageduse kliiniliselt oluline suurenemine.

RIVER-PCI uuringus (vt lõik 5.1), kus mittetäieliku revaskularisatsiooniga patsientidele PKI protseduuri järgselt manustati ligikaudu 70 nädala jooksul ranolasiini kuni 1000 mg kaks korda ööpäevas või platseebot, täheldati ranolasiiniga ravitud patsientidel kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Selles uuringus oli ranolasiinirühmas suurem südame paispuudulikkuse teatamise sagedus (2,2% *vs.* 1,0% platseeboga). Samuti esines transitoorset isheemilist atakki sagedamini patsientidel, keda raviti 1000 mg ranolasiiniga kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga (vastavalt 1,0% *vs.* 0,2%), kuid insuldi esinemissagedus oli ravirühmades sarnane (ranolasiiniga 1,7% *vs* platseeboga 1,5%).

Eakad, neerukahjustus ja väike kehakaal: Eakatel ja neerukahjustusega patsientidel esines kõrvaltoimeid üldiselt sagedamini; neil alarühmadel esines aga sama tüüpi nähte kui üldises populatsioonis. Kõige sagedamini Ranexa kasutamisel esinenud kõrvaltoimetest (platseeboga

korrigeeritud sagedused) esinesid eakatel (≥ 75 aastat) sagedamini kui noorematel patsientidel (< 75 aastat) järgmised kõrvaltoimed: kõhukinnisus (8%, võrreldes 5%-ga), iiveldus (6%, võrreldes 3%-ga), hüpotensioon (5%, võrreldes 1%-ga) ja oksendamine (4%, võrreldes 1%-ga).

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30– 80 ml/min) esines võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (kreatiniini kliirens > 80 ml/min) kõige sagedamini järgmisi nähte järgmiste platseeboga korrigeeritud sagedustega: kõhukinnisus (8%, võrreldes 4%-ga), pearinglus (7%, võrreldes 5%-ga) ja iiveldus (4%, võrreldes 2%-ga).

Väikese kehakaaluga patsientidel (≤ 60 kg) esinenud kõrvaltoimed olid üldiselt oma tüübilt ja sageduselt sarnased suurema kehakaaluga (> 60 kg) patsientidel esinenud kõrvaltoimetega; järgmiste sagedate kõrvaltoimete platseeboga korrigeeritud esinemissagedused olid siiski väiksema kehakaaluga patsientidel suuremad kui raskematel patsientidel: iiveldus (14%, võrreldes 2%-ga), oksendamine (6%, võrreldes 1%-ga) ja hüpotensioon (4%, võrreldes 2%-ga).

Laboratoorsed tulemused: Ranexat kasutanud tervetel uuringus osalejatel ja patsientidel esines väikesi kliiniliselt ebaolulisi pöörduvaid seerumi kreatiniinitaseme tõuse. Nende leidudega ei kaasnenud toksilisuse avaldumist neerudel. Tervete vabatahtlike neerufunktsiooni uuring näitas kreatiniini kliirensi vähenemist, kuigi glomerulaarfiltratsiooni kiiruses ei olnud neerutuubulitest kreatiniini eritumise inhibitsioonile viitavaid muutusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suure suukaudse annuse talutavuse uuringus stenokardiaga patsientidega suurenes pearingluse, iivelduse ja oksendamise esinemissagedus annusest sõltuvalt. Lisaks neile kõrvalnähtudele täheldati intravenoosse üleannustamise uuringus tervete vabatahtlikega diploopiat, letargiat ja sünkoopi. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning anda sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Ligikaudu 62% ranolasiinist seondub plasmavalkudega, seega ei ole täielik kliirens hemodialüüsi teel tõenäoline.

Turuletulekujärgselt on teatatud tahtlikust üleannustamisest kas ainult Ranexaga või kombinatsioonis teiste ravimitega, mis on lõppenud surmaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: muud südameravimid, ATC-kood: C01EB18

Toimemehhanism: Ranolasiini toimemehhanism on suures osas teadmata. Ranolasiinil võib olla teatav stenokardiavastane toime hilise naatriumivoo inhibeerimise tõttu südamerakkudes. See vähendab naatriumi rakusisest kuhjumist ja seega vähendab rakkudes kaltsiumi ülekoormust. Arvatakse, et ranolasiin vähendab oma hilist naatriumivoogu vähendava toime kaudu neid ioonide tasakaaluhäireid rakkudes ka isheemia korral. See rakkude kaltsiumi ülekoormuse vähendamine parandab eeldatavasti südamelihase lõõgastumist ja seega vähendab vasaku vatsakese diastoolset jäikust. Kliinilisteks tõenditeks ranolasiini pärssiva toime kohta hilisele naatriumivoole on QTc-intervalli oluline lühenemine ja diastoolse lõõgastumise paranemine avatud uuringus 5 pikenenud QT-sündroomiga patsiendiga (LQT3 koos SCN5A ΔKPQ geenimutatsiooniga).

Need toimed ei sõltu muutustest südame löögisageduses, vererõhus ega vasodilatatsioonis.

Farmakodünaamilised toimed

Hemodünaamilised toimed: Ranolasiini kas monoteraapiana või koos teiste stenokardiaravimitega kasutanud patsientidel täheldati kontrollitud uuringutes minimaalset keskmise südame löögisageduse (< 2 lööki minutis) ja keskmise süstoolse vererõhu (< 3 mm Hg) vähenemist.

EKG-ga avastatavad toimed: Ranexaga ravitud patsientidel on täheldatud QTc-intervalli annuse ja plasmakontsentratsiooniga seotud pikenemist (ligikaudu 6 msek annusel 1000 mg kaks korda päevas), T-saki amplituudi vähenemist ning teatavatel juhtudel sälgulist T-sakki. Need ranolasiini toimed pindmisele EKG-le arvatakse tulenevat vatsakese aktsioonipotentsiaali pikendavast kiiresti korrigeeruva kaaliumivoo pärssimisest ja vatsakese aktsioonipotentsiaali lühendava hilise naatriumivoo pärssimisest. 1308 patsiendi ja terve vabatahtliku kohta saadud koondandmete populatsioonianalüüs näitas QTc keskmist suurenemist lähteseisundiga võrreldes 2,4 msek võrra 1000 ng/ml ranolasiini plasmakontsentratsiooni kohta. See väärtus on kooskõlas pöördeliste kliiniliste uuringute andmetega, mille kohaselt QTcF (Fridericia korrektsiooni) muutus lähteandmetega võrreldes pärast annuseid 500 ja 750 mg kaks korda päevas oli keskmiselt 1,9 ja 4,96 msek. Kliiniliselt olulise maksakahjustusega patsientidel on see kalle suurem.

Suures uuringus (MERLIN-TIMI 36) 6560 patsiendiga, kellel oli äge koronaarsündroom ehk ebastabiilne stenokardia/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarkt (UA/NSTEMI ACS), ei olnud Ranexa rühmas platseeboga võrreldes erinevusi kõikidel põhjustel suremuse (suhteline risk ranolasiin:platseebo 0,99) või kardiaalse äkksurma ohus (suhteline risk ranolasiin:platseebo 0,87) ega sümptomaatilise registreeritud arütmia sageduses (3,0% võrreldes 3,1%-ga).

Ranexat kasutanud 3162 patsiendil ei leitud MERLIN-TIMI 36 uuringus 7-päevase Holteri monitooringu jooksul proarütmilist toimet. Ranexat kasutanud patsientidel esines arütmiat oluliselt vähem (80%) kui platseebo rühmas (87%), sealhulgas ventrikulaarset tahhükardiat ≥ 8 lööki (5% võrreldes 8%-ga).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus: Kliinilised uuringud näitasid Ranexa efektiivsust ja ohutust kroonilise stenokardiaga patsientidel selle kasutamisel monoteraapiana või teiste stenokardiaravimite ebapiisava toime korral.

Otsustava tähtsusega uuringus CARISA kasutati Ranexat lisaks ravile atenolooliga 50 mg üks kord päevas, amlodipiiniga 5 mg üks kord päevas või diltiaseemiga 180 mg üks kord päevas. 823 patsienti (23% neist naised) randomiseeriti uuringusse, milles kasutati 12-nädalase ravi jooksul Ranexat 750 mg kaks korda päevas või 1000 mg kaks korda päevas või platseebot. Ranexa pikendas selle kasutamisel lisaravimina 12-nädalase ravi tulemusena platseebost efektiivsemalt mõlema uuritud annusega koormuse kestust, võrreldes lähtetasemega. Kuid kahe annuse puhul koormuse kestus ei erinenud (24 sekundit, võrreldes platseeboga; $p \leq 0,03$).

Ranexa kasutamise tulemusena vähenes võrreldes platseeboga oluliselt stenokardiahoogude arv nädalas ja lühiajalise toimega nitroglütseriini kasutamine. Ravi ajal ranolasiiniga harjumist ei tekkinud ja pärast ravi järsku katkestamist stenokardiahoogude sagenemist ei täheldatud. Koormuse kestus paranes 1000 mg kaks korda päevas kasutatud annuse puhul naistel ligikaudu 33% meeste kestuse paranemismäärast. Kuid stenokardiahoogude sagedus ja nitroglütseriini kasutamine vähenesid naistel ja meestel sarnaselt. Võttes arvesse kõrvaltoimete sõltuvust annusest ja efektiivsuse sarnasust annustel 750 ja 1000 mg kaks korda päevas, on soovitatav kasutada maksimaalse annusena 750 mg kaks korda päevas.

Teises uuringus ERICA kasutati Ranexat lisaks ravile amlodipiiniga 10 mg üks kord päevas (maksimaalne ette nähtud annus). 565 patsienti randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas Ranexa algannust 500 mg kaks korda päevas või platseebot 1 nädala jooksul, millele järgnes 6 nädalat kestnud ravi Ranexaga 1000 mg kaks korda päevas või platseeboga lisaks samaaegsele ravile amlodipiiniga 10 mg üks kord päevas. Peale selle kasutas 45% uuringu populatsioonist ka pika toimeajaga nitraate. Ranexa kasutamise tulemusena vähenes võrreldes platseeboga oluliselt

stenokardiahoogude arv nädalas (p = 0,028) ja lühiajalise toimega nitroglütseriini kasutamine (p = 0,014). Nii stenokardiahoogude keskmine arv kui ka kasutatud nitroglütseriinitablettide arv vähenesid ligikaudu ühe võrra nädalas.

Põhilises annuse kindlaksmääramise uuringus MARISA kasutati ranolasiini monoteraapiana. 191 patsienti randomiseeriti raviks Ranexaga 500 mg kaks korda päevas, 1000 mg kaks korda päevas, 1500 mg kaks korda päevas ja vastavasse platseeborühma, igaühte ristuuringuna 1 nädalaks. Ranexa pikendas kõikide uuritud annustega platseebost oluliselt paremini koormuse kestust, stenokardiahooni kulunud aega ja 1 mm ST segmendi depressioonini kulunud aega ning täheldati ravivastuse sõltuvust annusest. Koormuse kestuse paranemine oli võrreldes platseeboga statistiliselt oluline ranolasiini kõigi kolme annuse puhul, alates 24 sekundist 500 mg kasutamisel kaks korda päevas kuni 46 sekundini annusel 1500 mg kaks korda päevas, mis näitab ravivastuse sõltuvust annusest. Selles uuringus oli koormuse kestus kõige pikem 1500 mg kasutanud rühmas; kõrvaltoimete esinemine sagenes siiski disproportsionaalselt ja annusega 1500 mg uuringut ei jätkatud.

Suures tulemusnäitajate uuringus (MERLIN-TIMI 36) 6560 ägeda koronaarsündroomi ehk ebastabiilse stenokardia/mitte-ST elevatsiooniga müokardi infarktiga patsiendiga ei olnud kõikidel põhjustel suremuse (suhteline risk ranolasiin: platseebo 0,99) ja südamehaigusest põhjustatud äkksurma (suhteline risk ranolasiin: platseebo 0,87) riskis ega sümptomaatiliste dokumenteeritud arütmiate esinemissageduses (3,0% *vs.* 3,1%) Ranexa rühma ja platseeborühma vahel erinevusi nende lisamisel tavapärasele raviskeemile (millesse kuulusid beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, nitraadid, trombotsüütide vastased ja lipiididetaset alandavad ravimid ja AKE-inhibiitorid). Ligikaudu pooltel uuringus MERLIN-TIMI 36 osalenud patsientidel oli esinenud stenokardiat. Tulemused näitasid, et ranolasiini kasutanud patsientidel oli koormuse kestus platseebot kasutanud patsientidega võrreldes 31 sekundi võrra pikem (p = 0,002). Seattle'i stenokardia küsimustik näitas olulist mõju mitmes dimensioonis, sealhulgas stenokardia esinemissagedusele (p < 0,001), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes osalejatest ei olnud valgest rassist vaid väike osa; seepärast ei ole võimalik teha järeldusi ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta muudest rassidest patsientidele.

III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga sündmuspõhises uuringus (RIVER-PCI) 2604 patsiendiga vanuses ≥ 18-aastat, kellel oli anamneesis krooniline stenokardia ja mittetäielik revaskularisatsioon pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni (PKI), tiitriti annus üles kuni 1000 mg kaks korda ööpäevas (annus, mis ei ole kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes heaks kiidetud). Esmase liittulemusnäitaja (aeg esmakordse isheemiast tingitud revaskularisatsioonini või isheemiast tingitud hospitaliseerimiseni ilma revaskularisatsioonita) osas ei ilmnenud ranolasiinirühma (26,2%) ega platseeborühma (28,3%) vahel olulisi erinevusi, riskitiheduste suhe 0,95; 95% CI 0,82...1,10; p = 0,48. Kõikidest põhjustest tingitud suremuse, kardiovaskulaarsete surmade või oluliste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE) ja südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste risk oli ravirühmade üldpopulatsioonis sarnane, kuid MACE-d täheldati sagedamini ranolasiiniga ravitud kui platseebot saavatel ≥ 75-aastastel patsientidel (vastavalt 17,0% *vs.* 11,3%); lisaks esines ≥ 75-aastastel patsientidel kõikidest põhjustest tingitud suremuse arvuline suurenemine (9,2% *vs*. 5,1%; p = 0,074).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Maksimaalseid kontsentratsioone vereplasmas (C_{max}) täheldati tavaliselt 2 kuni 6 tunni jooksul pärast Ranexa suukaudset manustamist. Püsikontsentratsioon saavutatakse üldjuhul 3 päeva jooksul annustega kaks korda päevas.

Imendumine: Ranolasiini keskmine absoluutne biosaadavus pärast ranolasiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettide suukaudset manustamist oli 35−50%, suure individuaalse varieerumisega. Ranexa ekspositsioon suureneb rohkem kui annusega proportsionaalselt. Kõveraalune pindala püsikontsentratsioonil suurenes 2,5- kuni 3-kordselt annuse suurendamisel 500 mg–lt 1000 mg-le kaks korda päevas. Farmakokineetilises uuringus tervete vabatahtlikega oli pärast annust 500 mg kaks korda päevas püsikontsentratsioon C_{max} keskmiselt ligikaudu 1770 (standardhälve 1040) ng/ml ja

püsikontsentratsiooni AUC_{0-12} keskmiselt 13 700 (standardhälve 8290) ng x h/ml. Toit ei mõjuta ranolasiini imendumise määra ega ulatust.

Jaotumine: Ligikaudu 62% ranolasiinist seondub plasmavalkudega, põhiliselt alfa-1 happe glükoproteiiniga ja nõrgalt albumiiniga. Keskmine jaotusmaht püsikontsentratsioonil (V_{ss}) on ligikaudu 180 liitrit.

Eliminatsioon: Ranolasiin elimineerub peamiselt metabolismi teel. Vähem kui 5% annusest eritub muutumatul kujul uriini ja roojaga. Pärast ühekordse 500 mg annuse [^{14}C]-ranolasiini suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele väljus 73% radioaktiivsusest uriiniga ja 25% roojaga.

Ranolasiini kliirens on annusest sõltuv ja väheneb annuse suurenedes. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenoosset manustamist on ligikaudu 2–3 tundi. Ranolasiini lõplik poolväärtusaeg püsikontsentratsioonil pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 7 tundi, kuna eliminatsiooni piirab imendumismäär.

Biotransformatsioon: Ranolasiini metabolism on kiire ja ulatuslik. Tervetel noortel täiskasvanutel moodustab pärast [^{14}C]-ranolasiini ühekordse suukaudse 500 mg annuse manustamist ligikaudu 13% radioaktiivsusest vereplasmas sisalduv ranolasiin. Inimese vereplasmas (47 metaboliiti), uriinis (> 100 metaboliiti) ja roojas (25 metaboliiti) on määratud kindlaks suur hulk metaboliite. On määratud kindlaks 14 primaarset metabolismiteed, millest tähtsaimad on O-demetüülimine ja N-dealküülimine. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et ranolasiin metaboliseerub eelkõige CYP3A4, aga ka CYP2D6 abil. Annusel 500 mg kaks korda päevas oli CYP2D6 toimeta uuringus osalejatel (aeglane metabolism) kõveraalune pindala 62% suurem kui uuringus osalejatel, kellel oli CYP2D6 metaboliseerimise võime (ulatuslik metabolism). Vastav vahe annusel 1000 mg kaks korda päevas oli 25%.

Erigrupid

Mitmesuguste tegurite mõju ranolasiini farmakokineetikale hinnati 928 stenokardiapatsiendist ja tervest vabatahtlikust koosnenud populatsiooni farmakokineetilise hindamise käigus.

Soo mõju: Sugu farmakokineetilistele parameetritele kliiniliselt asjakohast mõju ei avaldanud.

Eakad patsiendid: Ainuüksi vanus farmakokineetilistele parameetritele kliiniliselt asjakohast mõju ei avaldanud. Eakatel võib siiski kokkupuude ranolasiiniga suureneda neerufunktsiooni vanusest tuleneva halvenemise tõttu.

Kehakaal: 40 kg kaaluvatel patsientidel oli võrreldes 70 kg kaaluvate patsientidega kokkupuude hinnanguliselt 1,4 korda suurem.

Kongestiivne südamepuudulikkus: NYHA III ja IV klassi kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel olid plasmakontsentratsioonid hinnanguliselt ligikaudu 1,3 korda suuremad.

Neerukahjustus: Uuringus, milles hinnati neerufunktsiooni mõju ranolasiini farmakokineetikale, oli kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega uuringus osalejatel ranolasiini kõveraalune pindala keskmiselt 1,7 kuni 2 korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Neerupuudulikkusega uuringus osalejatel täheldati kõveraaluse pindala suurt individuaalset varieerumist. Metaboliitide kõveraalune pindala suurenes neerufunktsiooni halvenedes. Raske neerukahjustusega patsientidel suurenes ühe ranolasiini farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi kõveraalune pindala 5-kordselt.

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis suurenes mõõduka kahjustusega (kreatiniini kliirens 40 ml/min) patsientidel ranolasiiniga kokkupuude hinnanguliselt 1,2-kordselt. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 10–30 ml/min) patsientidel suurenes ranolasiiniga kokkupuude hinnanguliselt 1,3–1,8-kordselt.

Dialüüsi mõju ranolasiini farmakokineetikale ei ole hinnatud.

Maksakahjustus: Ranolasiini farmakokineetikat on uuritud kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kerge maksakahjustus patsientide ranolasiini kõveraalust pindala ei mõjutanud, kuid mõõduka kahjustusega patsientidel suurenes see 1,8-kordselt. Neil patsientidel oli QT-intervalli pikenemine rohkem väljendunud.

Lapsed: Ranolasiini farmakokineetilisi parameetreid pediaatrilisel populatsioonil (< 18 aastat) ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele: ranolasiini kasutamisega seostati krampide tekkimist ja suremuse suurenemist rottidel ja koertel plasmakontsentratsioonidel, mis ületasid kavandatud maksimaalset kliinilist annust ligikaudu 3-kordselt.

Korduva annuse toksilisuse uuringud rottidega näitasid, et raviga kaasnesid muutused neerupealistes, kui annused olid veidi suuremad kliinilistel patsientidel kasutatavatest annustest. Seda toimet seostatakse plasma kolesteroolitasemete tõusuga. Inimestel ei ole samasuguseid muutusi leitud. Inimestel toimet adrenokortikaalteljele ei täheldatud.

Pikaajalistes kantserogeensuse uuringutes ranolasiini annustega kuni 50 mg/kg päevas (150 mg/m^2 päevas) hiirtel ja 150 mg/kg päevas (900 mg/m^2 päevas) rottidel ühtki liiki kasvajate esinemissageduse asjakohast suurenemist ei täheldatud. Need annused on mg/m^2 alusel samaväärsed vastavalt 0,1- ja 0,8-kordse maksimaalse inimestele soovitatud annusega 2 grammi ning on nendel liikidel maksimaalsed talutavad annused.

Suukaudne ranolasiini manustamine rottidele (nii isas- kui emasloomad), mis põhjustas vastavalt 3.6 või 6.6 korda kõrgema ekspositsiooni (AUC) kui on eeldatav inimestel, ei omanud toimet fertiilsusele. Rottidel ja küülikutel läbiviidud embrüofetaalsetes uuringutes, kus emasloomadel oli ranolasiini plasmakontsentratsioon (AUC) sarnane inimestel eeldatavale kontsentratsioonile, ei täheldatud toimet küüliku lootele.
Rottidel toime lootele puudus, kui emasloomade ekspositsioon (AUC) oli 2 korda kõrgem kui on eeldatav inimesel. Loote kaalu langust ja osteogeneesi vähenemist kirjeldati kui emasloomade ekspositsioon oli 7.5 korda suurem inimesel eeldatavast. Kui lakteerivate loomade ekspositsioon oli 1.3 korda kõrgem inimesel eeldatavast, siis poegade postnataalset suremust ei täheldatud. Kuid postnataalset suremust täheldati koos ranolasiini eritumisega lakteeriva roti piima, kui ekspositsioon oli 3 korda kõrgem inimesel eeldatavast. Vastsündinud rottidel ei tekkinud kõrvaltoimeid kui ekspositsioon oli inimestel täheldatuga sarnane.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kõikide ranolasiini toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide abiained:
karnaubavaha
hüpromelloos
magneesiumstearaat
metakrüülhappe-etüülakrülaadi-kopolümeer (1:1)
mikrokristalliline tselluloos
naatriumhüdroksiid
titaandioksiid

750 mg tableti täiendavad abiained:
glütserooltriatsetaat

laktoosmonohüdraat
sinine #1/briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133) ja kollane #5/tartrasiin alumiiniumlakk (E102)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend: 5 aastat
Pudel: 4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 või 20 tabletiga läbipaistev blister (PVC/PVDC/alumiinium). Ühes karbis on 2, 3 või 5 blistrit (30, 60 või 100 tabletti) või HDPE pudel, milles on 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/462/005 60 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/006 60 tabletti pudelis
EU/1/08/462/011 30 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/012 100 tabletti blisterpakendis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 09. juuli 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. märts 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Saksamaa

või

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Saksamaa

Pakendi infolehes on vastava partii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis..

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada iga kolme aasta järel.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, tuleb need esitada samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp blistritega või karp kõrgtihedast polüetüleenist pudeliga ja pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 375 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
ranolasiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 375 mg ranolasiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Tervelt alla neelata. Mitte närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/462/001 60 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/002 60 tabletti pudelis
EU/1/08/462/007 30 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/008 100 tabletti blisterpakendis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ranexa 375 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Polüvinüülkloriid/polüvinüülideenkloriid/alumiiniumblistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 375 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
ranolasiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Menarini International O.L. S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Päike/kuu sümbol

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp blistritega või karp kõrgtihedast polüetüleenist pudeliga ja pudeli etikett.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 500 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
ranolasiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 500 mg ranolasiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Tervelt alla neelata. Mitte närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/462/003 60 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/004 60 tabletti pudelis
EU/1/08/462/009 30 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/010 100 tabletti blisterpakendis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ranexa 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Polüvinüülkloriid/polüvinüülideenkloriid/alumiiniumblistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 500 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
ranolasiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Menarini International O.L. S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Päike/kuu sümbol

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp blistritega või karp kõrgtihedast polüetüleenist pudeliga ja pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 750 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
ranolasiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 750 mg ranolasiini.

3. ABIAINED

Sisaldab värvainet E102 ja laktoosi; täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Tervelt alla neelata. Mitte närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/462/005 60 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/006 60 tabletti pudelis
EU/1/08/462/011 30 tabletti blisterpakendis
EU/1/08/462/012 100 tabletti blisterpakendis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ranexa 750 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Polüvinüülkloriid/polüvinüülideenkloriid/alumiiniumblistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ranexa 750 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
ranolasiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Menarini International O.L. S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Päike/kuu sümbol

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ranexa 375 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Ranexa 500 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Ranexa 750 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
ranolasiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Ranexa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ranexa võtmist
3. Kuidas Ranexat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ranexat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ranexa ja milleks seda kasutatakse

Ranexa on ravim, mida kasutatakse koos teiste ravimitega stenokardia raviks, mis on valu rindkeres või ebamugavustunne, mida võite tunda keha ülaosas kaela ja kõhu ülaosa vahel ja mille kutsub sageli esile koormus või ülemäärane liikumine.

Kui te ei tunne end paremini või tunnete end halvemini, peate võtma ühendust arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Ranexa võtmist

Ranexat ei tohi võtta
- kui olete ranolasiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on rasked neeruprobleemid;
- kui teil on mõõdukad või rasked maksaprobleemid;
- kui te kasutate teatavaid ravimeid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste (klaritromütsiin, telitromütsiin), seennakkuste (itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool), HIV-nakkuse (proteaasi inhibiitorid), depressiooni (nefasodoon) või südame rütmihäirete (nt kinidiin, dofetiliid või sotalool) raviks.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Ranexa võtmist pidage nõu oma arstiga:
- kui teil on kergeid või mõõdukaid neeruprobleeme;
- kui teil on kergeid maksaprobleeme;
- kui teil on kunagi olnud elektrokardiogrammi (EKG) muutusi;
- kui te olete eakas;
- kui teil on väike kehakaal (60 kg või vähem);
- kui teil on südamepuudulikkus.

Kui mõni neist hoiatustest puudutab teid, võib arst otsustada vähendada teie annust või võtta muid ettevaatusabinõusid.

Muud ravimid ja Ranexa
Ärge kasutage ravi ajal Ranexaga järgmisi ravimeid:
- teatavad ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste (klaritromütsiin, telitromütsiin), seennakkuste (itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool), HIV-nakkuse (proteaasi inhibiitorid), depressiooni (nefasodoon) või südame rütmihäirete (nt kinidiin, dofetiliid või sotalool) raviks.

Rääkige enne Ranexa kasutamist arstile või apteekrile, kui te kasutate järgmisi ravimeid:
- teatavad ravimid bakteriaalsete nakkuste (erütromütsiin) või seennakkuste (flukonasool) raviks või siiratud elundi äratõukereaktsiooni ennetamiseks (tsüklosporiin) või teatavad südametabletid, nt diltiaseem või verapamiil. Need ravimid võivad tugevdada mitmeid kõrvaltoimeid, näiteks peapööritust, iiveldust või oksendamist, mis on Ranexa võimalikud kõrvaltoimed (vt lõik 4). Arst võib otsustada kasutada teil väiksemat annust;
- ravimid epilepsia või muude neuroloogiliste häirete raviks (nt fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal); või rifampitsiin nakkuse (nt tuberkuloosi) raviks; või kui te kasutate taimset ravimit naistepuna, sest need ravimid võivad Ranexa efektiivsust vähendada;
- digoksiini või metoprolooli sisaldavad südameravimid, sest arst võib muuta selle annust Ranexa kasutamise ajal;
- teatavad allergiaravimid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin), südame rütmihäirete ravimid (nt disopüramiid, prokainamiid) ja depressiooniravimid (nt imipramiin, doksepiin, amitriptülliin), sest need ravimid võivad mõjutada teie EKG-d;
- teatavad depressiooniravimid (bupropioon), psühhoosi, HIV-nakkuse ravimid (efavirens) või vähiravimid (tsüklofosfamiid);
- teatavad vere kõrget kolesteroolitaset ravivad ravimid (nt simvastatiin, lovastatiin, atorvastatiin). Need ravimid võivad põhjustada lihasvalusid ja lihase kahjustust. Teie arst võib selle ravimi annust Ranexa tarvitamise ajal muuta;
- teatavad ravimid, mida kasutatakse siiratud elundi suhtes äratõukereaktsiooni vältimiseks (nt takroliimus, tsüklosporiin, siroliimus, everoliimus) – teie arst võib selle ravimi annust Ranexa tarvitamise ajal muuta.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ranexa koos toidu ja joogiga
Ranexat võib võtta koos toiduga või ilma. Ravi ajal Ranexaga ei tohi juua greibimahla.

Rasedus
Ranexat ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui arst on soovitanud seda teha.

Imetamine
Ranexat ei tohi kasutada imetamise ajal. Kui te imetate last, pidage nõu oma arstiga.

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Ranexa toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Enne autojuhtimist või masinate kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Ranexa võib tekitada kõrvaltoimeid, näiteks peapööritust (sage), nägemise ähmastumist (aeg-ajalt), segasusseisundit (aeg-ajalt) ja hallutsinatsioone (aeg-ajalt) kahelinägemist (aeg-ajalt), koordinatsiooni probleeme (harv), mis võivad kahjustada autojuhtimist ja masinate käsitsemise võimet. Nende sümptomite tekkimisel ärge juhtige autot ega kasutage masinaid kuni nende täieliku kadumiseni.

Ranexa 750 mg prolongeeritud toimeajaga tabletid sisaldavad asovärvainet E102. See värvaine võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ranexa 750 mg prolongeeritud toimeajaga tablett sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et teil on teatavate suhkrute talumatus, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arstiga.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) toimeainet prolongeeritult vabastava tableti kohta, see tähendab on põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Ranexat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Neelake tabletid alati veega tervelt alla. Ärge tablette purustage, imege ega närige ega murdke neid pooleks, sest see võib mõjutada ravimi vabanemist tablettidest organismi.

Algannus täiskasvanutele on üks 375 mg tablett kaks korda päevas. Arst võib õige toime saavutamiseks 2−4 nädala pärast teie annust suurendada. Ranexa maksimaalne annus on 750 mg kaks korda päevas.

Tähtis on öelda arstile, kui teil tekib kõrvaltoimeid, näiteks peapööritus või iiveldus või oksendamine. Arst võib teie annust vähendada või, kui sellest ei piisa, ravi Ranexaga katkestada.

Kasutamine lastel ja noorukitel
Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohi Ranexat kasutada.

Kui te võtate Ranexat rohkem kui ette nähtud
Kui olete kogemata võtnud liiga palju Ranexa tablette või suurema annuse, kui arst on teile soovitanud, on tähtis sellest kohe arstile rääkida. Kui te ei saa oma arstiga nõu pidada, pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke kaasa ülejäänud tabletid koos pakendi ja karbiga, et haigla töötajad näeksid, mida te olete võtnud.

Kui te unustate Ranexat võtta
Kui unustate annuse võtta, võtke see niipea, kui teile meelde tuleb, välja arvatud, kui on juba peaaegu aeg (vähem kui 6 tundi jäänud) , et võtta uus annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmiste angioödeemi sümptomite tekkimisel, mis on harvaesinev seisund, kuid võib olla raskekujuline, katkestage Ranexa kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole:
- näo, keele või kõri turse
- raskused neelamisel
- nahapõletik või hingamisraskused

Tähtis on öelda arstile, kui teil tekib sagedaid kõrvaltoimeid, näiteks peapööritus või iiveldus või oksendamine. Arst võib teie annust vähendada või ravi Ranexaga katkestada.

Muud kõrvaltoimed võivad olla järgmised:

Sagedad kõrvaltoimed (täheldatud 1–10 kasutajal 100st):

kõhukinnisus
pearinglus
peavalu
iiveldus, oksendamine
nõrkus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (täheldatud 1–10 kasutajal 1000st):
tundlikkuse muutus
ärevus, unehäired, segasusseisund, hallutsinatsioon
nägemise ähmastumine, nägemishäired.
aistingute muutused (puute- või maitsetundlikkus), treemor, väsimus- või loidustunne, unisus või uimasus, minestustunne või minestamine, pearinglus seistes
tume uriin, veri uriinis, urineerimisraskused
dehüdratsioon
hingamisraskus, köha, ninaverejooks
kahelinägemine
ülemäärane higistamine, kihelus
turse- või paisumistunne
kuumad hood, vererõhu langus
vere kreatiniini- või kusihappesisalduse tõus, vere trombotsüütide või valgeliblede taseme tõus, EKG muutused
liigeste turse, jäsemete valu
isutus ja/või kehakaalu vähenemine
lihaskrambid, lihasnõrkus
kohin kõrvus ja/või keerlemistunne
valu või ebamugavustunne kõhus, seedehäire, suukuivus või kõhupuhitus

Harvad kõrvaltoimed (täheldatud 1–10 kasutajal 10 000st):
võimetus urineerida
maksa laboratoorsete väärtuste kõrvalekalded
äge neerupuudulikkus
maitsetunde muutus, suu või huulte tuimus, kuulmise halvenemine
külm higi, lööve
koordinatsiooni häired
vererõhu langus seistes
teadvuse nõrgenemine või kadumine
desorientatsioon
käte ja jalgade külmatunne
nahapõletik, allergiline nahareaktsioon
impotentsus
tasakaalu puudumise tõttu häired kõndimisel
sooltepõletik, pankreatiit
mälukaotus
kõripitsitus
Vere väike naatriumisisaldus (hüponatreemia) võib põhjustada väsimust, segasust, lihastõmblusi, krampe ja koomat.

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata):
müokloonus

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ranexat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tablettide igal blistril ja karbi ja pudeli etiketil pärast „EXP“.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ranexa sisaldab
Toimeaine on Ranexas ranolasiin. Üks tablett sisaldab 375 mg, 500 mg või 750 mg ranolasiini.

Abiained on: hüpromelloos, magneesiumstearaat, metakrüülhappe-etüülakrülaadi-kopolümeer, mikrokristalliline tselluloos, naatriumhüdroksiid, titaandioksiid ja karnaubavaha.

Tableti õhuke polümeerikate sisaldab olenevalt tableti tugevusest ka järgmisi aineid:
375 mg tablett: makrogool, polüsorbaat 80, sinine #2/indigokarmiin alumiinumlakk (E132)
500 mg tablett: makrogool, talk, polüvinüül alkohol –osa hüdrolüüsitud, raudoksiid, kollane (E172), raudoksiid, punane (E172)
750 mg tablett: glütserooltriatsetaat, laktoosmonohüdraat, sinine #1/briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133) ja kollane #5/tartrasiin alumiiniumlakk (E102)

Kuidas Ranexa välja näeb ja pakendi sisu
Ranexa toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ovaalsed.
375 mg tabletid on helesinised ja nende ühele küljele on pressitud 375.
500 mg tabletid on heleoranžid ja nende ühele küljele on pressitud 500.
750 mg tabletid on helerohelised ja nende ühele küljele on pressitud 750.

Ranexat turustatakse karpides, milles on blistrites 30, 60 või 100 tabletti, või 60 tabletti sisaldavates plastpudelites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Tootjad:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Saksamaa

või

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
A. Menarini Farmaceutica Internazionale Tel: +44 (0)1628 856400

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.