

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 375 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 375 mg ranolazino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė

Blyškiai mėlyna ovali tabletė su įspaudu 375 vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ranexa skiriamas papildomam simptominiam suaugusių pacientų, sergančių stabilia krūtinės angina gydymui, kuriems nepakanka ar jie netoleruoja pirmos eilės antiangininio gydymo (pvz., beta adrenoblokatorių ir (arba) kalcio antagonistų).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Ranexa tiekiamas 375 mg, 500 mg ir 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis.

Suaugusieji: Rekomenduojama pradinė Ranexa dozė yra 375 mg du kartus per parą. Po 2 - 4 savaičių dozė turi būti titruojama iki 500 mg du kartus per parą, atsižvelgiant į paciento atsaką, vėliau dozė titruojama iki maksimalios rekomenduojamos 750 mg dozės du kartus per parą (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientas patiria su gydymu susijusį šalutinį poveikį (pvz., galvos svaigimą, pykinimą ar vėmimą), gali prireikti sumažinti Ranexa dozę iki 500 mg arba 375 mg du kartus per parą. Jeigu sumažinus dozę, simptomai neišnyksta, gydymą reikia nutraukti.

Gydymas kartu su CYP3A4 ir P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais: Pacientams, gydomiems vidutiniais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., diltiazemu, flukonazolu, eritromicinu) arba P-glikoproteino inhibitoriais (verapamilium, ciklosporinu) rekomenduojama atsargiai titruoti dozę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Negalima vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas: Pacientams, su lengvu ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 30–80 ml/min), reikia atsargiai nustatyti dozę (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius). Ranexa negalima vartoti pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min) (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas: Pacientams, su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama atsargiai nustatyti dozę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Ranexa negalima vartoti pacientams su vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Senyvo amžiaus pacientai: senyvo amžiaus pacientams dozę parinkti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos susilpnėjimo, vyresnio amžiaus pacientams galima

padidėjusi ranolazino ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Vyresnio amžiaus pacientams dažniau pasireiškė šalutinis poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Mažas svoris: Nedidelio svorio (≤ 60 kg) pacientams dažniau pasireiškė šalutinis poveikis. Nedaug sveriantiems pacientams dozę nustatyti reikia atsargiai (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN): Pacientams, sergantiems vidutiniu ir sunkiu SŠN (III–IV NYHA klasės), dozę nustatyti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija: Ranexa vartojimo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo būdas

Ranexa tabletė turi būti nuryjama visa, nesusmulkinta, nesulaužyta bei nesukramtyta. Gali būti vartojama su maistu ar be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei 6.1 skyriuje nurodytai medžiagai.
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Vidutinis ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Negalima kartu skirti stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz. itrakonazolo, ketokonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo, ŽIV proteazių inhibitorių, klaritromicino, telitromicino, nefazodono) (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).
Negalima kartu skirti Ia klasės (pvz., chinidino) arba III klasės (pvz., dofetilido, sotalolio) antiaritminių vaistinių preparatų, išskyrus amjodaroną.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skirti ranolazino ir jo dozę didinti reikia atsargiai tiems pacientams, kuriems galima padidėjusi vaisto ekspozicija, t. y.:

- Kartu vartojantiems vidutinius CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Kartu vartojantiems vidutinius P-gp inhibitorius (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Esant lengvam kepenų funkcijos sutrikimui (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Esant lengvam ir vidutiniam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas $30 - 80$ ml/min) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Senyvo amžiaus (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Nedaug sveriantiems (≤ 60 kg) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Sergantiems vidutiniu ir sunkiu SŠN (III – IV NYHA klasės) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Esant šių veiksnių deriniui, pacientams numatoma padidėjusi ekspozicija. Gali pasireikšti nuo dozės priklausantis šalutinis poveikis. Jeigu Ranexa skiriama pacientams su keliais iš šių veiksnių, jie turi būti pastoviai stebimi, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai ir, jei reikia, sumažinama dozė arba nutraukiamas vaisto skyrimas.

Padidėjusios ekspozicijos, sąlygojančios nepageidaujamus reiškinius, rizika yra didesnė pacientams, kurių CYP2D6 aktyvumas sumažėjęs (prastas metabolizmas, PM), nei asmenims, kurių CYP2D6 gebėjimas metabolizuoti didelis (ekstensyvus metabolizmas, EM) (žr. 5.2 skyrių). Anksčiau minėti įspėjimai pagrįsti rizika PM CYP2D6 pacientams ir juos reikia turėti omenyje, jei CYP2D6 būklė yra nežinoma. Mažiau atsargos priemonių reikia pacientams su EM CYP2D6 būkle. Jei paciento CYP2D6 būklė nustatyta (pvz., genotipuojant) arba anksčiau buvo žinoma, kad jos būklė yra EM, pacientams, su aukščiau minėtų rizikos veiksnių deriniu, Ranexa gali būti vartojama laikantis atsargumo priemonių.

QT pailgėjimas: Ranolazinas blokuoja I_{Kr} ir pailgina QTc intervalą priklausomai nuo dozės. Populiacinis pacientų ir sveikų savanorių tyrimas parodė, kad apskaičiuotas plazmos koncentracijos ir

QTc santykio nuolydis buvo 2,4 ms 1000 ng/ml, tai yra maždaug tolygu plazmos koncentracijos padidėjimui 2 – 7 ms ribose, vartojant 500 – 1000 mg ranolazino du kartus per dieną. Todėl reikia atsargiai gydyti pacientus, kurių anamnezėje ar šeimos anamnezėje buvo įgimtas ilgo QT sindromas, pacientus, su įgytu pailgėjusiu QT intervalu ir pacientus, gydomus QTc intervalą veikiančiais preparatais (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Vaistų tarpusavio sąveika: Kartu skiriami CYP3A4 induktoriai gali sąlygoti sumažėjusį veiksmingumą. Ranexa negalima vartoti pacientams, gydomiems CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, paprastąja jonažole) (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas: Inkstų funkcija silpnėja su amžiumi, todėl vartojant ranolaziną svarbu reguliariai tikrinti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Natris: šio vaistinio preparato vienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikiai ranolazinui

CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai: Ranolazinas yra citochromo CYP3A4 substratas. CYP3A4 inhibitoriai didina ranolazino koncentraciją plazmoje. Didėjant koncentracijai plazmoje, taip pat didėja su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių (pvz., pykinimas, galvos svaigimas) tikimybė. Gydomo ranolazinu metu, du kartus per parą kartu skyrus 200 mg ketokonazolo, 3,0 – 3,9 kartus padidėja ranolazino AUC. Kartu su ranolazinu skirti stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., itrakonazolą, ketokonazolą, vorikonazolą, pozakonazolą, ŽIV proteazių inhibitorius, klaritromiciną, telitromiciną, nefazodoną) kontraindikuojama (žr. 4.3 skyrių). Greipfrutų sultys taip pat yra stiprus CYP3A4 inhibitorius.

Diltiazemas (180 – 360 mg kartą per dieną), vidutiniškai stiprus CYP3A4 inhibitorius, sukelia nuo dozės priklausomą vidutinės ranolazino pastovios koncentracijos padidėjimą nuo 1,5 iki 2,4 karto. Pacientams, gydomiems diltiazemu ir kitais vidutiniškai stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu, flukonazoliu), rekomenduojama atsargiai titruoti Ranexa dozę. Gali prireikti mažinti Ranexa dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Ranolazinas yra P-gp substratas. P-gp inhibitoriai (pvz., ciklosporinas, verapamilis) didina ranolazino koncentraciją plazmoje. Verapamilis (120 mg tris kartus per parą) 2,2 kartus padidina pastovią ranolazino koncentraciją. Pacientams, gydomiems P-gp inhibitoriais, rekomenduojama atsargiai titruoti Ranexa dozę. Gali prireikti mažinti Ranexa dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

CYP3A4 induktoriai: Rifampicinas (600 mg vieną kartą per parą) maždaug 95% sumažina pastovią ranolazino koncentraciją. Vartojant CYP3A4 induktorius (pvz., rifampiciną, fenitoiną, fenobarbitalį, karbamazepiną, paprastąją jonažolę), reikia vengti pradėti gydymą Ranexa (žr. 4.4 skyrių).

CYP2D6 inhibitoriai: Ranolazinas yra dalinai metabolizuojamas CYP2D6, todėl šio fermento inhibitoriai gali didinti ranolazino koncentraciją plazmoje. Stiprus CYP2D6 inhibitorius paroksetinas, skiriant jo 20 mg per parą, padidino pastovią ranolazino, skiriamo po 1000 mg du kartus per parą, koncentraciją plazmoje vidutiniškai 1,2 karto. Dozės keisti nereikia. Vartojant 500 mg dozę du kartus per parą, kartu skyrus stipraus CYP2D6 inhibitoriaus, ranolazino AUC gali padidėti maždaug 62%.

Ranolazino poveikiai kitiems vaistiniams preparatams

Ranolazinas yra vidutinis ar stiprus P-gp inhibitorius ir silpnas CYP3A4 inhibitorius ir gali padidinti P-gp ir CYP3A4 substratų koncentracijas plazmoje. Gali padidėti vaistų, kuriuos perneša P-gp, pasiskirstymas audiniuose.

Gali reikėti koreguoti jautrių CYP3A4 poveikiui vaistinių preparatų (pvz.: simvastatino, lovastatino) ir CYP3A4 metabolizuojamų vaistinių preparatų, kurie pasižymi siauru terapiniu intervalu (pvz.:

ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo), dozę, nes Ranexa gali padidinti šių vaistinių preparatų koncentraciją kraujo plazmoje.

Turimi duomenys rodo, kad ranolazinas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Vartojant Ranexa 750 mg du kartus per parą metoprololio koncentracija kraujo plazmoje padidėja 1,8 karto. Todėl metoprololio ar kitų CYP2D6 substratų (pvz., propafenono ir flekainido arba, kiek silpniau, triciklių antidepresantų ir antipsichotikų) ekspozicija gali padidėti, kartu skiriant su Ranexa, ir dėl to gali prireikti sumažinti šių vaistinių preparatų dozes.

CYP2B6 slopinimo galimybė nebuvo vertinta. Kartu skiriant CYP2B6 substratų (pvz., bupropiono, efavireno, ciklofosfamido), rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

Digoksinas. Kartu skyrus Ranexa ir digoksiną, buvo nustatytas digoksino koncentracijos plazmoje padidėjimas vidutiniškai 1,5 karto. Todėl, pradėjus ir baigus gydymą Ranexa, turi būti stebimos digoksino koncentracijos.

Simvastatinas. Simvastatino metabolizmas ir šalinimas yra labai priklausomi nuo CYP3A4. Ranexa 1000 mg du kartus per parą padidina simvastatino laktono ir simvastatino rūgšties koncentracijas plazmoje. Didelės simvastatino dozės susijusios su rhabdmiolize; rinkoje esančių vaistinių preparatų stebėjimo duomenimis pasitaikė rhabdmiolizės atvejų, kai Ranexa buvo vartojama kartu su simvastatinu. Ranexa gydomiems pacientams reikia vartoti ne didesnę simvastatino dozę kaip 20 mg vieną kartą per parą.

Atorvastatinas. Ranexa vartojant po 1000 mg 2 kartus per parą kartu su atorvastatino 80 mg kartą per parą doze pastarojo C_{max} ir AUC atitinkamai padidėja 1,4 ir 1,3 karto, atorvastatino metabolitų C_{max} ir AUC pasikeičia mažiau kaip 35%. Vartojant Ranexa reikia riboti atorvastatino dozę ir tinkamai stebėti paciento būklę.

Ranexa vartojantiems pacientams gali būti įvertintas ir kitų statinų, metabolizuojamų fermento CYP3A4 (pvz., lovastatino), dozės ribojimas.

Takrolimuzas, ciklosporinas, sirolimuzas, everolimuzas. Pacientams, vartojantiems ranolaziną, pastebėta padidėjusi kraujo plazmoje takrolimuzo, kuris metabolizuojamas veikiant CYP3A4 fermentui, koncentracija. Vartojant kartu Ranexa ir takrolimuzą rekomenduojama kontroliuoti takrolimuzo koncentraciją kraujo plazmoje ir atitinkamai koreguoti takrolimuzo dozę. Tai taip pat rekomenduojama vartojant kitų, siauro terapinio intervalo grupės darinių, metabolizuojamų veikiant CYP3A4 fermentui (pvz. ciklosporino, sirolimuzo, everolimuzo).

Yra teorinė rizika, kad ranolazino vartojimas kartu su kitais QTc intervalą ilginančiais vaistais gali sukelti farmakodinaminę sąveiką ir padidinti skilvelių aritmijos riziką. Tokie vaistai yra kai kurie antihistamininiai preparatai (pvz., terfenadinas, astemizolas, mizolastinas), kai kurie antiaritminiai vaistai (pvz., kvinidinas, disopiramidas, prokainamidas), eritromicinas ir tricikliai antidepresantai (pvz., imipraminas, doksepinas, amitriptilinas).

Vaistai, kurie transportuojami veikiant organinių katijonų pernašai 2 (angl.: *Organic Cation Transporter-2, OCT2*). Vartojant Ranexa po 500 mg ir 1000 mg dozę 2 kartus per parą II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujo plazmoje metformino ekspozicija (vartojant po 1000 mg 2 kartus per parą) padidėja atitinkamai 1,4 ir 1,8 karto. Panašiai gali pasikeisti ir kitų OCT2 substratų ekspozicija, įskaitant (bet neapsiribojant) pindololį ir varenikliną.

Yra teorinė rizika, kad ranolazino vartojimas kartu su kitais QTc intervalą ilginančiais vaistais gali sukelti farmakodinaminę sąveiką ir padidinti skilvelių aritmijos riziką. Tokie vaistai yra kai kurie antihistamininiai preparatai (pvz., terfenadinas, astemizolas, mizolastinas), kai kurie antiaritminiai vaistai (pvz., chinidinas, dizopiramidas, prokainamidas), eritromicinas ir tricikliai antidepresantai (pvz., imipraminas, doksepinas, amitriptilinas).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas. Duomenų apie ranolazino vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai, atlikti su gyvūnais, parodė toksinį poveikį embrionui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Ranexa nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas. Nėra žinoma ar ranolazinas yra išskiriamas su motinos pienu. Turimi farmakodinaminiai / toksikologiniai duomenys su žiurkių patelėmis parodė, kad ranolazino išsiskiria į pieną (išsamesnę informaciją žr. 5.3 skyriuje). Negalima atmesti rizikos žindomam kūdikiui. Ranexa negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas. Su gyvūnais atlikti reprodukcijos tyrimai neigiamo poveikio vaisingumui nenustatė (žr. 5.3 skyrių). Ranolazino poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ranexa poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Ranexa gali sukelti galvos svaigimą, neryškų matymą, diplopiją, konfūziją, koordinacijos sutrikimą ir haliucinacijas (žr. 4.8 skyrių), tai gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pacientams vartojantiems Ranexa pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis paprastai yra lengvas arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai išsivysto per pirmąsias dvi gydymo savaites. Šis poveikis buvo nustatytas 3 fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame iš viso dalyvavo 1030 lėtine krūtinės angina sergantys pacientai, gydyti Ranexa.

Nepageidaujami reiškiniai, susiję su gydymu, pateikti toliau, suskirstyti pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažniai apibūdinami kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai retas ($< 1/10\,000$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni: anoreksija, sumažėjęs apetitas, dehidracija.

Reti: hiponatremija.

Psichikos sutrikimai

Nedažni: nerimas, nemiga, sumišimas, haliucinacijos.

Reti: dezorientacija.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, galvos skausmas.

Nedažni: mieguistumas, alpimas, hiposteziija, somnolencija, tremoras, posturalinis svaigulys, paresteziija.

Reti: amnezija, sąmonės lygio slopinimas, sąmonės praradimas, koordinacijos, eisenos, uoslės sutrikimas.

Nežinomi: miokloniniai traukuliai.

Akių sutrikimai

Nedažni: neryškus matymas, regėjimo sutrikimas, vaizdo dvejinimasis.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Nedažni: galvos svaigimas, spengimas.

Reti: klausos pablogėjimas.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: karščio pylimas, hipotenzija.

Reti: galūnių šalimas, ortostatinė hipotenzija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: dusulys, kosulys, kraujavimas iš nosies.

Reti: gerklės užgulimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: vidurių užkietėjimas, vėmimas, pykinimas.

Nedažni: pilvo skausmas, burnos sausumas, virškinimo sutrikimas, dujų kaupimasis, nemalonūs pojūčiai skrandyje.

Reti: pankreatitas, erozinis duodenitas, burnos hipostezijs.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: niežulys, gausus prakaitavimas.

Reti: angioedema, alerginis dermatitas, dilgėlinė, šaltas prakaitas, bėrimas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: galūnių skausmas, mėšlungis, sąnarių patinimas, raumenų silpnumas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: dizurija, hematurija, chromaturija.

Reti: ūminis inkstų nepakankamumas, šlapimo susilaikymas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti: erekcijos sutrikimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: astenija.

Nedažni: nuovargis, periferinė edema.

Tyrimai

Nedažni: padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, pailgėjęs koreguotas QT intervalas elektrokardiogramoje, padidėjęs trombocitų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, sumažėjęs svoris.

Reti: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Bendrai, nepageidaujami reiškiniai buvo tokie pat kaip MERLIN-TIMI 36 tyrimo metu. Ilgalaikio tyrimo metu taip pat buvo nustatyta, kad ūminio inkstų nepakankamumo dažnis yra mažesnis nei 1% placebo ir ranolazino pacientų grupėse. Įvertinus pacientus, kurie gali turėti didesnę riziką nepageidaujamiems reiškiniams, juos gydant kitais antiangininiais vaistais, pavyzdžiui, pacientus sergančius diabetu, I ir II klasės širdies nepakankamumu arba obstrukcine plaučių liga, nustatyta, kad šios būklės nebuvo susijusios su kliniškai reikšmingais nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo dažnio padidėjimais.

RIVER-PCI klinikinio tyrimo metu pastebėta, kad ranolazinu gydytiems pacientams dažniau pasireiškė nepageidaujamo poveikio reiškiniai (žr. 5.1 skyrių), kuomet pacientams po nepilnos revaskuliarizacijos atlikus perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI) maždaug 70 savaičių laikotarpyje buvo duodama ranolazino iki 1000 mg du kartus per parą arba placebo. Šio tyrimo metu dažniau pranešama apie stazinį širdies nepakankamumą ranolazina vartojusių tiriamųjų grupėje (2,2% palyginti su 1,0% placebo grupėje). Taip pat 1000 mg ranolazino du kartus per parą gydytiems pacientams žymiai dažniau pasireiškė praeinantys smegenų išemijos priepuolis palyginti su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 1,0% ir 0,2%). Tačiau insulto dažnumas buvo panašus abiejose grupėse (ranolazino grupėje 1,7%, placebo grupėje 1,5%).

Senyvo amžiaus, sergantys inkstų veiklos sutrikimu ir mažo svorio pacientai: Paprastai nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė senyvo amžiaus pacientams ir pacientams su sutrikusia inkstų funkcija, tačiau šiuose pogrupiuose stebėtų reiškinų pobūdis panašus į bendros populiacijos. Iš dažniausiai minėtų, šie reiškiniai dažniau pasireiškė vartojant Ranexa (dažniai,

koreguoti placebo) senyvo amžiaus (≥ 75 metų) nei jaunesnio (< 75 metų) amžiaus pacientams: vidurių užkietėjimas (8% palyginti su 5%), pykinimas (6% palyginti su 3%), hipotenzija (5% palyginti su 1%) ir vėmimas (4% palyginti su 1%).

Pacientus su lengvu ar vidutiniu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas $\geq 30 - 80$ ml/min) lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min), dažniausiai minėti reiškiniai ir dažniai, koreguoti placebo, buvo: vidurių užkietėjimas (8% palyginti su 4%), galvos svaigimas (7% palyginti su 5%) ir pykinimas (4% palyginti su 2%).

Bendrai, nepageidaujamų reiškinių mažo svorio pacientams (≤ 60 kg) pobūdis ir dažnis buvo panašus į didesnio svorio pacientų (> 60 kg), tačiau labiausiai paplitusių nepageidaujamų reiškinių dažniai, koreguoti placebo, buvo didesni mažo svorio pacientų, nei sunkesnių pacientų tarpe: pykinimas (14% palyginti su 2%), vėmimas (6% palyginti su 1%) ir hipotenzija (4% palyginti su 2%).

Laboratoriniai duomenys: Sveikiems asmenims ir pacientams, gydytiems Ranexa, buvo nustatyti nedideli, kliniškai nereikšmingi, grįžtami serumo kreatinino kiekio padidėjimai. Su šiais reiškiniais susijusio inkstų toksinio poveikio nebuvo. Inkstų funkcijos tyrimas sveikiems savanoriams parodė kreatinino klirensą sumažėjimą, nesant glomerulų filtracijos greičio pakitimų, susijusių su inkstų tubulinės kreatinino sekrecijos slopinimu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*

4.9 Perdozavimas

Per burną vartojamos didelės dozės toleravimo tyrime su krūtinės angina sergančiais pacientais, priklausomai nuo dozės didėjo galvos svaigimo, pykinimo ir vėmimo dažnis. Be šių nepageidaujamų reiškinių, intraveninio perdozavimo tyrime su sveikais savanoriais stebėtas dvejinimasis akyse, mieguistumas ir alpimas. Perdozavimo atveju pacientas turi būti atidžiai stebimas bei jam taikomas simptominis ir palaikantis gydymas.

Apytiksliai 62% ranolazino susijungia su plazmos baltymais ir dėl to mažai tikėtinas visiškas jo pašalinimas dializės būdu.

Po patekimo į rinką buvo pranešimų apie tyčinį perdozavimą vien tik Ranexa arba kartu su kitais vaistiniais preparatais, su mirtina baigtimi.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Kiti kardiologiniai preparatai, ATC kodas: C01EB18

Veikimo mechanizmas: Ranolazino veikimo mechanizmas didžiaia dalimi nėra žinomas. Ranolazinas gali turėti antiangininį poveikį, slopindamas vėlyvąją natrio srovę širdies ląstelėse. Tai sumažina natrio kaupimąsi ląstelėje ir to pasekoje sumažėja kalcio perkrova ląstelėje. Manoma, kad slopindamas vėlyvąją natrio srovę, ranolazinas mažina šį intraląstelinį jonų disbalansą išemijos metu. Manoma, kad šis kalcio perkrovos sumažinimas pagerina miokardo atsipalaidavimą ir taip mažina kairiojo skilvelio sustandėjimą diastolės metu. Klinikiškai vėlyvosios natrio srovės slopinimas ranolazinu patvirtintas atvirame 5 pacientų, sergančių ilgo QT sindromu (LQT3 turintys SCN5A Δ KPQ geno mutaciją), tyrime žymiai sutrumpėjusiu QTc intervalu ir diastolinio atsipalaidavimo pagerėjimu.

Šie poveikiai nepriklauso nuo širdies susitraukimų dažnio, kraujospūdžio ir vazodilatacijos pokyčių.

Farmakodinaminis poveikis

Hemodinaminis poveikis: Pacientams, gydytiems vien tik ranolazinu arba derinyje su kitais antiangininiais preparatais, kontroliuojamuose tyimuose buvo nustatytas minimalus vidutinio širdies susitraukimų dažnio (< 2 kartų per minutę) ir vidutinio sistolinio kraujospūdžio (< 3 mm Hg) sumažėjimas.

Elektrokardiografiniai pokyčiai: Pacientams, gydytiems Ranexa, buvo stebėtas, nuo dozės ir koncentracijos plazmoje priklausomas, QTc intervalo pailgėjimas (apie 6 ms, vartojant 1000 mg du kartus per parą), T bangos amplitudės sumažėjimas ir kai kuriais atvejais vagota T banga. Manoma, kad šis ranolazino poveikis paviršinei elektrokardiogramai pasireiškia dėl greitai išsilyginančios kalio srovės slopinimo, kuris prailgina skilvelių veikimo potencialą, ir dėl vėlyvosios natrio srovės slopinimo, kuris sutrumpina skilvelių veikimo potencialą. 1308 pacientų ir sveikų savanorių populiacijos sudėtinų duomenų analizė parodė vidutinį QTc pailgėjimą 2,4 ms nuo pradinio taško, esant 1000 ng/ml ranolazino koncentracijai plazmoje. Šis rezultatas atitinka duomenis iš patvirtinamųjų klinikinių tyrimų, kurių metu vartojant 500 ir 750 mg du kartus per parą QTcF (Fridericia korekcija) nuo pradinio taško vidutiniškai pakito atitinkamai 1,9 ir 4,9 ms. Pokytis buvo didesnis pacientams su kliniškai reikšmingu kepenų funkcijos sutrikimu.

Didelės apimties 6560 pacientų, su NKA ir MI/-/ST ŪKS, išeičių tyrime (MERLIN-TIMI 36), lyginant mirties dėl visų priežasčių riziką (santykinė rizika ranolazino: placebo 0,99), staigios kardialinės mirties (santykinė rizika ranolazino: placebo 0,87) ar patvirtintų simptominių aritmijų (3,0% palyginti su 3,1%) dažnį, skirtumo tarp Ranexa ir placebo nenustatyta.

Remiantis 7 dienų trukmės Holterio monitoravimu MERLIN-TIMI 36 tyrime, 3162 Ranexa gydytiems pacientams proaritmio poveikio nestebėta. Aritmijų dažnis buvo reikšmingai mažesnis pacientų, gydytų Ranexa (80%), nei placebo (87%), įskaitant skilvelinę tachikardiją ≥ 8 susitraukimų (5% palyginti su 8%).

Klinikinis efektyvumas ir saugumas: Klinikiniai tyrimai parodė, kad Ranexa efektyvus ir saugus, gydant pacientus, sergančius lėtine krūtinės angina, skiriant tik šį vaistą ar kai kitų antiangininį vaistinių preparatų nauda buvo suboptimali.

Patvirtinamojo tyrimo CARISA metu Ranexa buvo skiriamas kartu su atenololiu 50 mg vieną kartą per parą, amlodipinu 5 mg vieną kartą per parą arba diltiazemu 180 mg vieną kartą per parą. Aštuoni šimtai dvidešimt trys pacientai (23% moterų) buvo atsitiktinai paskirstyti ir gydyti 12 savaičių Ranexa po 750 mg, 1000 mg du kartus per parą arba placebo. Ranexa buvo veiksmingesnis nei placebo prailginant fizinio krūvio laiką, esant abiejų dozių mažiausiai koncentracijai plazmoje 12 savaičių, kuomet jis buvo vartojamas kaip papildomas gydymas. Tačiau skirtumo tarp fizinio krūvio laiko, lyginant dvi dozes, nestebėta (24 sekundės lyginant su placebo; $p \leq 0,03$).

Vartojant Ranexa reikšmingai sumažėjo krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę ir trumpalaikio veikimo nitroglicerino suvartojimas lyginant su placebo. Gydymo metu neišsivystė tolerancija ranolazinui ir staigiai nutraukus gydymą nebuvo stebėtas krūtinės anginos priepuolių padažnėjimas. Fizinio krūvio laikas moterims pailgėjo apie 33% laiko, pailgėjusio vyrams, vartojant 1000 mg dozę du kartus per parą. Tačiau krūtinės anginos priepuolių ir nitroglicerino vartojimo dažnio sumažėjimas vyrams ir moterims buvo panašus. Kadangi šalutinis poveikis priklauso nuo dozės, o veiksmingumas vartojant 750 ir 1000 mg du kartus per parą yra vienodas, maksimali rekomenduojama dozė yra 750 mg du kartus per parą.

Antrojo tyrimo ERICA metu Ranexa buvo skiriamas kartu su 10 mg amlodipino, skiriamo vieną kartą per parą (didžiausia nurodoma dozė). Penki šimtai šešiasdešimt penki pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti į dvi grupes: vieni 1 savaitę buvo gydomi pradine 500 mg Ranexa doze du kartus per parą, kiti – placebo, toliau vieni buvo gydomi 1000 mg Ranexa du kartus per parą, kiti – arba placebo ir kartu buvo skiriamas gydymas 10 mg amlodipino vieną kartą per parą. Be to, 45% tiriamųjų gavo ilgai

veikiančių nitratų. Vartojant Ranexa reikšmingai sumažėjo krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę ($p = 0,028$) ir trumpalaikio veikimo nitroglicerino suvartojimas ($p = 0,014$) lyginant su placebo. Tiek vidutinis krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę, tiek nitroglicerino tablečių suvartojimas sumažėjo maždaug po vieną per savaitę.

Pagrindiniame dozės nustatymo tyrime, MARISA, ranolazinas buvo vartojamas kaip monoterapija. Šimtas devyniasdešimt vienas pacientas buvo atsitiktinai paskirstyti ir vieni gydyti Ranexa 500 mg du kartus per parą, 1000 mg du kartus per parą, 1500 mg du kartus per parą, kiti – placebo, po 1 savaitę kryžminiu metodu. Ranexa buvo reikšmingai pranašesnis nei placebo prailginant fizinio krūvio laiką, laiką iki stenokardijos ir laiką iki ST segmento nusileidimo 1 mm, visame tirtame dozės intervale su stebėtu dozės – atsako santykiu. Fizinio krūvio laiko pailgėjimas, rodantis su doze susijusį atsaką, buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo visoms trims ranolazino dozėms nuo 24 sekundžių vartojant 500 mg du kartus per parą iki 46 sekundžių vartojant 1500 mg du kartus per parą. Šiame tyrime fizinio krūvio laikas buvo ilgiausias 1500 mg grupėje, tačiau pasireiškė neproporcingai didelis šalutinio poveikio padažnėjimas ir 1500 mg dozė toliau nebuvo tirta.

Didelės apimties 6560 pacientų, su NKA ir MI/-/ST ŪKS, išeičių tyrime (MERLIN-TIMI 36), lyginant mirties nuo visų priežasčių riziką (santykinė rizika ranolazino:placebu 0,99), staigios kardialinės mirties (santykinė rizika ranolazino:placebu 0,87) ar patvirtintų simptominių aritmijų (3,0% palyginti su 3,1%) dažnį, skirtumo tarp Ranexa ir placebo nenustatyta, kai buvo papildytas standartinis medikamentinis gydymas (įskaitant gydymą beta adrenoblokatoriais, kalcio kanalų blokatoriais, nitratais, trombocitų agregaciją slopinančiais preparatais, lipidų koncentraciją mažinančiais preparatais ir AKF inhibitoriais). Maždaug pusė MERLIN-TIMI 36 pacientų anamnezėje buvo sirgę krūtinės angina. Rezultatai parodė, kad fizinio krūvio laikas ranolaziną vartojantiems pacientams buvo 31 sekunde ilgesnis nei gydytiems placebo pacientams ($p = 0,002$). Seattle krūtinės anginos apklausa parodė reikšmingą poveikį keliais aspektais, įskaitant krūtinės anginos dažnį ($p < 0,001$), lyginant su placebo gydytais pacientais.

Į kontroliuojamus klinikinius tyrimus įtraukta tik maža dalis ne baltaodžių pacientų, todėl negalima daryti išvadų apie veiksmingumą ir saugumą ne baltaodžiams.

Trečios fazės dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo reiškinio pasireiškimo įrodymais pagrįsto klinikinio tyrimo (RIVER-PCI) metu dalyvavo 2604 pacientai, kurių amžius buvo ≥ 18 metų, kurie sirgo lėtine krūtinės angina ir buvo patyrę nepilną revaskuliarizaciją po perkutaninės koronarinės intervencijos (PKI). Šiems pacientams dozė buvo didinama iki 1000 mg du kartus per parą (dabartinėje preparato charakteristikų santraukoje (PCS) dozė nepatvirtinta). Pirminės vertinamosios baigties atžvilgiu (laikas iki pirmojo su išemija susijusios revaskuliarizacijos pasireiškimo arba su išemija susijusios hospitalizacijos be revaskuliarizacijos) reikšmingo skirtumo tarp vartojusių ranolaziną (26,2%) ir placebo (28,3%) nebuvo; rizikos santykis 0,95, 95%PI 0,82-1,10, $p = 0,48$. Visų mirties priežasčių rizika, mirtis dėl kardiovaskulinių sutrikimų arba dėl reikšmingų širdies-kraujagyslių nepageidaujamų reiškinų (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) ir hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo dažnis abiejose pacientų grupėse buvo panašus; tačiau ≥ 75 metų amžiaus pacientų grupėje MACE pasitaikė dažniau gydytų ranolazinu negu vartojusių placebo (atitinkamai 17,0% ir 11,3%); be to ≥ 75 metų amžiaus pacientų grupėje padidėjo visų mirties priežasčių skaičius (9,2% palyginti su 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus Ranexa, didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) yra paprastai stebima tarp 2 ir 6 valandų. Pastovi koncentracija dažniausiai pasiekama per 3 dienas, vaistą dozuojant du kartus per parą.

Absorbcija: Vidutinis absoliutus ranolazino biologinis pasisavinimas, išgėrus greito atpalaidavimo ranolazino tablečių, siekė 35% – 50% su dideliu svyravimu tarp individų. Ranexa poveikis didėja daugiau nei proporcingai dozei. Didinant dozę nuo 500 mg iki 1000 mg du kartus per parą, esant pastoviais koncentracijai AUC padidėjo nuo 2,5 iki 3 kartų. Farmakokinetiniame sveikų savanorių tyrime, pastovios koncentracijos C_{max} vidutiniškai apytiksliai buvo 1770 (SD 1040) ng/ml ir esant

pastoviai koncentracijai AUC_{0-12} buvo vidutiniškai 13 700 (SD 8290) ng x h/ml pavartojus 500 mg dozes du kartus per parą. Maistas neveikia ranolazino absorbcijos greičio ir apimties.

Pasiskirstymas: Vidutiniškai 62% ranolazino yra sujungama su plazmos baltymais, daugiausia su alfa-1 rūgštiniais glikoproteinais ir silpnai su albuminais. Vidutinis pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}) yra apytiksliai 180 l.

Eliminacija: Ranolazinas daugiausia eliminuojamas jį metabolizuojant. Mažiau nei 5% dozės yra išskiriama nepakitusio su šlapimu ir išmatomis. Sveikiems asmenims išgėrus vieną 500 mg [^{14}C]-ranolazino dozę, 73% radioaktyvumo buvo nustatyta šlapime ir 25% - išmatose.

Ranolazino klirensas priklauso nuo dozės, mažėjantis dozei didėjant. Pusinės eliminacijos laikas, suleidus vaistą į veną, yra apytiksliai 2 – 3 valandos. Galutinis pusperiodis, esant pastoviai koncentracijai, ranolazino skyrus per burną, yra apytiksliai 7 valandos, taip yra dėl absorbcijos greičio apribotos eliminacijos.

Biotransformacija: Ranolazinas yra greitai ir dideliu mastu metabolizuojamas. Sveikiems jauniems suaugusiems asmenims ranolazinas atsakingas už apytiksliai 13% radioaktyvumo plazmoje po vienos išgertos 500 mg [^{14}C]-ranolazino dozės. Daug metabolitų buvo nustatyti žmogaus plazmoje (47 metabolitai), šlapime (> 100 metabolitų) ir išmatose (25 metabolitai). Yra nustatyta keturiolika pirminių biotransformacijos būdų, iš kurių svarbiausi yra O-demetilinimas ir N-dealkilinimas. *In vitro* tyrimai, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad ranolazinas yra daugiausia metabolizuojamas CYP3A4, bet taip pat ir CYP2D6. Vartojant 500 mg dozę du kartus per parą, AUC buvo 62% didesnis pacientams, kurių CYP2D6 aktyvumas sumažėjęs (prastas metabolizmas, PM), nei asmenims, kurių CYP2D6 gebėjimas metabolizuoti didelis (ekstensyvus metabolizmas, EM). Atitinkamai, vartojant 1000 mg dozę du kartus per parą, skirtumas buvo 25%.

Specifinės populiacijos:

Įvairių veiksnių įtaka ranolazino farmakokinetikai buvo tiriama populiacijos farmakokinetiniame tyrime su 928 krūtinės krūtinės angina sergančiais pacientais ir sveikais asmenimis.

Lyties poveikis: Lytis kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetiniams rodikliams neturėjo.

Senyvo amžiaus pacientai: Amžius, kaip atskiras veiksnys, kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetiniams rodikliams neturėjo. Tačiau dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos sumažėjimo, vyresnio amžiaus pacientams galima padidėjusi ranolazino ekspozicija.

Kūno svoris: Lyginant su 70 kg sveriančiais, 40 kg sveriančių asmenų ekspozicija buvo 1,4 karto didesnė.

SŠN: Nustatyta, kad esant III ir IV NYHA klasės SŠN, plazmos koncentracijos buvo maždaug 1,3 kartus didesnės.

Inkstų funkcijos sutrikimas: Inkstų funkcijos įtaką ranolazino farmakokinetikai vertinančiame tyrime pacientų, su lengvu, vidutiniu ir sunkiu inkstų nepakankamumu ranolazino AUC buvo 1,7 – 2 kartus didesnis nei pacientų, su normalia inkstų funkcija. AUC labai skyrėsi tarp atskirų individų su inkstų funkcijos sutrikimu. Sumažėjus inkstų funkcijai, padidėjo metabolitų AUC. Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo sunkus, farmakologiškai aktyvaus ranolazino metabolito AUC padidėjo 5 kartus.

Analizuojant populiacijos farmakokinetiką, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai (kreatinino klirensas 40 ml/min), nustatyta 1,2 kartus padidėjusi ranolazino ekspozicija. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi smarkiai (kreatinino klirensas 10 – 30 ml/min), nustatyta 1,3 – 1,8 kartus padidėjusi ranolazino ekspozicija.

Dializės įtaka ranolazino farmakokinetikai nustatyta nebuvo.

Kepenų funkcijos sutrikimas: Ranolazino farmakokinetika buvo vertinama pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi. Nėra duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu. Ranolazino AUC pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi nesmarkiai, , nebuvo paveiktas, tačiau pacientams, sergantiems vidutiniu kepenų funkcijos sutrikimu, padidėjo 1,8 karto. Šiems pacientams QT pailgėjimas buvo labiau išreikštas.

Vaikų populiacija. Vaikams (< 18 metų), ranolazino farmakokinetiniai parametrai nebuvo tiriami.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nepageidaujamos reakcijos, kurios klinikiniuose tyrimuose nebuvo stebėtos, tačiau buvo nustatytos gyvūnams, esant panašiai į klinikinę ekspozicijai, buvo tokios: esant maždaug 3 kartus didesnei nei rekomenduojama didžiausia klinikinė dozė koncentracijai, ranolazinas sąlygojo žiurkių ir šunų traukulius ir padidėjusį mirtingumą.

Lėtinio toksiškumo žiurkėms tyrimas parodė, kad gydymas buvo susijęs su pakitimais antinksčiuose, skiriant nežymiai didesnes dozes nei pacientams taikomos klinikinės dozės. Šis poveikis yra susijęs su padidėjusiu cholesterolio kiekiu plazmoje. Žmonėms nebuvo stebėta panašių pakitimų. Poveikio žmonių adrenokortikalinei sistemai nebuvo stebėta.

Ilgalaikiuose karcinogeniškumo tyrimuose skiriant ranolazino iki 50 mg/kg/parą (150 mg/m²/parą) pelėms ir 150 mg/kg/parą (900 mg/m²/parą) žiurkėms, nebuvo stebėta kokių nors auglių atvejų dažnio reikšmingo padidėjimo. Šios dozės atitinka 0,1 ir 0,8 maksimalios rekomenduojamos 2 gramų žmonių dozės, skiriamos mg/m² pagrindu ir rodo šių rūšių didžiausias toleruojamas dozes.

Žiurkių patinams ir patelėms sugirdžius ranolazino dozes, sukeliančias sisteminę ekspoziciją (AUC), kuri atitinkamai 3,6 arba 6,6 karto viršija žmonėms tikėtiną ekspoziciją, poveikio vaisingumui nesukėlė.

Toksinio poveikio vaisiui ir embrionui tyrimai atlikti su žiurkėmis ir triušiais: triušių vaisių organizme jokio poveikio nepasireiškė, kai patelių kraujo plazmoje ranolazino ekspozicija (AUC) buvo panaši į žmonėms tikėtiną ekspoziciją. Tyrimais su žiurkėmis nustatyta, kad poveikio vaisiui nėra, kai jų kraujyje ekspozicija (AUC) yra 2 kartus didesnė negu žmonėms tikėtina ekspozicija bei nustatytas žiurkių vaisiaus svorio sumažėjimas ir lėtesnis kaulėjimas tais atvejais, kai patelių kraujyje ekspozicija buvo 7,5 karto didesnė už žmonėms nustatytą ekspoziciją. Jauniklių postnatalinis žuvimas nebuvo užregistruotas tais atvejais, kai juos žindančių žiurkių patelių kraujyje ekspozicija buvo 1,3 karto didesnė negu žmonėms tikėtina ekspozicija, kartu įrodant, kad ranolazinas išsiskiria į žiurkių pieną. Duodant žiurkių patelėms dozes, kurios sukelia žmonėms panašias ekspozicijas, nepageidaujamo poveikio jų jaunikliams nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Visų ranolazino pailginto atpalaidavimo tablečių pagalbinių medžiagų:

Karnaubo vaškas

Hipromeliozė

Magnio stearatas

Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimeras

Mikrokristalinė celiuliozė

Natrio hidroksidas

Titano dioksidas

Papildomos 375 mg tablečių pagalbinių medžiagų:

Makrogolis
Polisorbatas 80
Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė: 5 metai
Buteliukas: 4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, po 15 ar 20 tablečių lizdinėje plokštelėje. Kiekvienoje dėžutėje yra 2, 3 arba 5 lizdinės plokštelės (30, 60, arba 100 tablečių) arba vienas DTPE buteliukas su 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/462/001 60 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje
EU/1/08/462/002 60 tablečių buteliuke
EU/1/08/462/007 30 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje
EU/1/08/462/008 100 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2008 m. liepos 9 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. kovo 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg ranolazino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė

Šviesiai oranžinė ovali tabletė su įspaudu 500 vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ranexa skiriamas papildomam simptominiam suaugusių pacientų, sergančių stabilia krūtinės angina gydymui, kuriems nepakanka ar jie netoleruoja pirmos eilės antiangininio gydymo (pvz., beta adrenoblokatorių ir (arba) kalcio antagonistų).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Ranexa tiekiamas 375 mg, 500 mg ir 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis.

Suaugusieji: Rekomenduojama pradinė Ranexa dozė yra 375 mg du kartus per parą. Po 2 - 4 savaičių dozė turi būti titruojama iki 500 mg du kartus per parą, atsižvelgiant į paciento atsaką, vėliau dozė titruojama iki maksimalios rekomenduojamos 750 mg dozės du kartus per parą (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientas patiria su gydymu susijusį šalutinį poveikį (pvz., galvos svaigimą, pykinimą ar vėmimą), gali prireikti sumažinti Ranexa dozę iki 500 mg arba 375 mg du kartus per parą. Jeigu sumažinus dozę, simptomai neišnyksta, gydymą reikia nutraukti.

Gydymas kartu su CYP3A4 ir P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais: Pacientams, gydomiems vidutiniais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., diltiazemu, flukonazoliu, eritromicinu) arba P-glikoproteino inhibitoriais (verapamilium, ciklosporinu) rekomenduojama atsargiai titruoti dozę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Negalima vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas: Pacientams, su lengvu ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 30–80 ml/min), reikia atsargiai nustatyti dozę (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius). Ranexa negalima vartoti pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min) (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas: Pacientams, su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama atsargiai nustatyti dozę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Ranexa negalima vartoti pacientams su vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Senyvo amžiaus pacientai: senyvo amžiaus pacientams dozę parinkti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos susilpnėjimo, vyresnio amžiaus pacientams galima

padidėjusi ranolazino ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Vyresnio amžiaus pacientams dažniau pasireiškė šalutinis poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Mažas svoris: Nedidelio svorio (≤ 60 kg) pacientams dažniau pasireiškė šalutinis poveikis. Nedaug sveriantiems pacientams dozę nustatyti reikia atsargiai (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN): Pacientams, sergantiems vidutiniu ir sunkiu SŠN (III–IV NYHA klasės), dozę nustatyti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija. Ranexa vartojimo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo būdas

Ranexa tabletė turi būti nuryjama visa, nesusmulkinta, nesulaužyta bei nesukramtyta. Gali būti vartojama su maistu ar be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei 6.1 skyriuje nurodytai medžiagai .

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vidutinis ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Negalima kartu skirti stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz. itraconazolo, ketokonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo, ŽIV proteazių inhibitorių, klaritromicino, telitromicino, nefazodono) (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Negalima kartu skirti Ia klasės (pvz., chinidino) arba III klasės (pvz., dofetilido, sotalolio) antiaritminių vaistinių preparatų, išskyrus amjodaroną.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skirti ranolazino ir jo dozę didinti reikia atsargiai tiems pacientams, kuriems galima padidėjusi vaisto ekspozicija, t. y.:

- Kartu vartojantiems vidutinius CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Kartu vartojantiems vidutinius P-gp inhibitorius (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Esant lengvam kepenų funkcijos sutrikimui (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Esant lengvam ir vidutiniam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas $30 - 80$ ml/min) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Senyvo amžiaus (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Nedaug sveriantiems (≤ 60 kg) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Sergantiems vidutiniu ir sunkiu SŠN (III – IV NYHA klasės) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Esant šių veiksnių deriniui, pacientams numatoma padidėjusi ekspozicija. Gali pasireikšti nuo dozės priklausantis šalutinis poveikis. Jeigu Ranexa skiriama pacientams su keliais iš šių veiksnių, jie turi būti pastoviai stebimi, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai ir, jei reikia, sumažinama dozė arba nutraukiamas vaisto skyrimas.

Padidėjusios ekspozicijos, sąlygojančios nepageidaujamus reiškinius, rizika yra didesnė pacientams, kurių CYP2D6 aktyvumas sumažėjęs (prastas metabolizmas, PM), nei asmenims, kurių CYP2D6 gebėjimas metabolizuoti didelis (ekstensyvus metabolizmas, EM) (žr. 5.2 skyrių). Anksčiau minėti įspėjimai pagrįsti rizika PM CYP2D6 pacientams ir juos reikia turėti omenyje, jei CYP2D6 būklė yra nežinoma. Mažiau atsargos priemonių reikia pacientams su EM CYP2D6 būkle. Jei paciento CYP2D6 būklė nustatyta (pvz., genotipuojant) arba anksčiau buvo žinoma, kad jos būklė yra EM, pacientams, su aukščiau minėtų rizikos veiksnių deriniu, Ranexa gali būti vartojama laikantis atsargumo priemonių.

QT pailgėjimas: Ranolazinas blokuoja I_{Kr} ir pailgina QTc intervalą priklausomai nuo dozės. Populiacinis pacientų ir sveikų savanorių tyrimas parodė, kad apskaičiuotas plazmos koncentracijos ir

QTc santykio nuolydis buvo 2,4 ms 1000 ng/ml, tai yra maždaug tolygu plazmos koncentracijos padidėjimui 2 – 7 ms ribose, vartojant 500 – 1000 mg ranolazino du kartus per dieną. Todėl reikia atsargiai gydyti pacientus, kurių anamnezėje ar šeimos anamnezėje buvo įgimtas ilgo QT sindromas, pacientus, su įgytu pailgėjusiu QT intervalu ir pacientus, gydomus QTc intervalą veikiančiais preparatais (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Vaistų tarpusavio sąveika: Kartu skiriami CYP3A4 induktoriai gali sąlygoti sumažėjusį veiksmingumą. Ranexa negalima vartoti pacientams, gydomiems CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, paprastąja jonažole) (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas: Inkstų funkcija silpnėja su amžiumi, todėl vartojant ranolaziną svarbu reguliariai tikrinti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Natris: šio vaistinio preparato vienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikiai ranolazinui

CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai: Ranolazinas yra citochromo CYP3A4 substratas. CYP3A4 inhibitoriai didina ranolazino koncentraciją plazmoje. Didėjant koncentracijai plazmoje, taip pat didėja su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių (pvz., pykinimas, galvos svaigimas) tikimybė. Gydomo ranolazinu metu, du kartus per parą kartu skyrus 200 mg ketokonazolio, 3,0 – 3,9 kartus padidėja ranolazino AUC. Kartu su ranolazinu skirti stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., itrakonazolą, ketokonazolą, vorikonazolą, pozakonazolą, ŽIV proteazių inhibitorius, klaritromiciną, telitromiciną, nefazodoną) kontraindikuojama (žr. 4.3 skyrių). Greipfrutų sultys taip pat yra stiprus CYP3A4 inhibitorius.

Diltiazemas (180 – 360 mg kartą per dieną), vidutiniškai stiprus CYP3A4 inhibitorius, sukelia nuo dozės priklausomą vidutinės ranolazino pastovios koncentracijos padidėjimą nuo 1,5 iki 2,4 karto. Pacientams, gydomiems diltiazemu ir kitais vidutiniškai stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu, flukonazoliu), rekomenduojama atsargiai titruoti Ranexa dozę. Gali prireikti mažinti Ranexa dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Ranolazinas yra P-gp substratas. P-gp inhibitoriai (pvz., ciklosporinas, verapamilis) didina ranolazino koncentraciją plazmoje. Verapamilis (120 mg tris kartus per parą) 2,2 kartus padidina pastovią ranolazino koncentraciją. Pacientams, gydomiems P-gp inhibitoriais, rekomenduojama atsargiai titruoti Ranexa dozę. Gali prireikti mažinti Ranexa dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

CYP3A4 induktoriai: Rifampicinas (600 mg vieną kartą per parą) maždaug 95% sumažina pastovią ranolazino koncentraciją. Vartojant CYP3A4 induktorius (pvz., rifampiciną, fenitoiną, fenobarbitalį, karbamazepiną, paprastąją jonažolę), reikia vengti pradėti gydymą Ranexa (žr. 4.4 skyrių).

CYP2D6 inhibitoriai: Ranolazinas yra dalinai metabolizuojamas CYP2D6, todėl šio fermento inhibitoriai gali didinti ranolazino koncentraciją plazmoje. Stiprus CYP2D6 inhibitorius paroksetinas, skiriant jo 20 mg per parą, padidina pastovią ranolazino, skiriamo po 1000 mg du kartus per parą, koncentraciją plazmoje vidutiniškai 1,2 karto. Dozės keisti nereikia. Vartojant 500 mg dozę du kartus per parą, kartu skyrus stipraus CYP2D6 inhibitoriaus, ranolazino AUC gali padidėti maždaug 62%.

Ranolazino poveikiai kitiems vaistiniams preparatams

Ranolazinas yra vidutinis ar stiprus P-gp inhibitorius ir silpnas CYP3A4 inhibitorius ir gali padidinti P-gp ir CYP3A4 substratų koncentracijas plazmoje. Gali padidėti vaistų, kuriuos perneša P-gp, pasiskirstymas audiniuose.

Gali reikėti koreguoti jautrių CYP3A4 poveikiui vaistinių preparatų (pvz.: simvastatino, lovastatino) ir CYP3A4 metabolizuojamų vaistinių preparatų, kurie pasižymi siauru terapiniu intervalu (pvz.:

ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo), dozę, nes Ranexa gali padidinti šių vaistinių preparatų koncentraciją kraujo plazmoje.

Turimi duomenys rodo, kad ranolazinas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Vartojant Ranexa 750 mg du kartus per parą metoprololio koncentracija kraujo plazmoje padidėja 1,8 karto. Todėl metoprololio ar kitų CYP2D6 substratų (pvz., propafenono ir flekainido arba, kiek silpniau, triciklių antidepresantų ir antipsichotikų) ekspozicija gali padidėti, kartu skiriant su Ranexa, todėl gali prireikti sumažinti šių vaistinių preparatų dozes.

CYP2B6 slopinimo galimybė nebuvo vertinta. Kartu skiriant CYP2B6 substratų (pvz., bupropiono, efavireno, ciklofosfamido), rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

Digoksinas: Kartu skyrus Ranexa ir digoksiną, buvo nustatytas digoksino koncentracijos plazmoje padidėjimas vidutiniškai 1,5 karto. Todėl, pradėjus ir baigus gydymą Ranexa, turi būti stebimos digoksino koncentracijos.

Simvastatinas: Simvastatino metabolizmas ir šalinimas yra labai priklausomi nuo CYP3A4. Ranexa 1000 mg du kartus per parą padidina simvastatino laktono ir simvastatino rūgšties koncentracijas plazmoje. Didelės simvastatino dozės susijusios su rabdomiolize; rinkoje esančių vaistinių preparatų stebėjimo duomenimis pasitaikė rabdomiolizės atvejų, kai Ranexa buvo vartojama kartu su simvastatinu. Ranexa gydomiems pacientams reikia vartoti ne didesnę simvastatino dozę kaip 20 mg vieną kartą per parą.

Atorvastatinas. Ranexa vartojant po 1000 mg 2 kartus per parą kartu su atorvastatino 80 mg kartą per parą doze pastarojo C_{max} ir AUC atitinkamai padidėja 1,4 ir 1,3 karto, atorvastatino metabolitų C_{max} ir AUC pasikeičia mažiau kaip 35%. Vartojant Ranexa reikia riboti atorvastatino dozę ir tinkamai stebėti paciento būklę.

Ranexa vartojantiems pacientams gali būti įvertintas ir kitų statinų, metabolizuojamų fermento CYP3A4 (pvz., lovastatino), dozės ribojimas.

Takrolimuzas, ciklosporinas, sirolimuzas, everolimuzas. Pacientams, vartojantiems ranolaziną, pastebėta padidėjusi kraujo plazmoje takrolimuzo, kuris metabolizuojamas veikiant CYP3A4 fermentui, koncentracija. Vartojant kartu Ranexa ir takrolimuzą rekomenduojama kontroliuoti takrolimuzo koncentraciją kraujo plazmoje ir atitinkamai koreguoti takrolimuzo dozę. Tai taip pat rekomenduojama vartojant kitų, siauro terapinio intervalo grupės darinių, metabolizuojamų veikiant CYP3A4 fermentui (pvz. ciklosporino, sirolimuzo, everolimuzo).

Vaistai, kurie transportuojami veikiant organinių katijonų pernašai 2 (angl.: *Organic Cation Transporter-2, OCT2*). Vartojant Ranexa po 500 mg ir 1000 mg dozę 2 kartus per parą II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujo plazmoje metformino ekspozicija (vartojant po 1000 mg 2 kartus per parą) padidėja atitinkamai 1,4 ir 1,8 karto. Panašiai gali pasikeisti ir kitų OCT2 substratų ekspozicija, įskaitant (bet neapsiribojant) pindololį ir varenikliną.

Yra teorinė rizika, kad ranolazino vartojimas kartu su kitais QTc intervalą ilginančiais vaistais gali sukelti farmakodinaminę sąveiką ir padidinti skilvelių aritmijos riziką. Tokie vaistai yra kai kurie antihistamininiai preparatai (pvz., terfenadinas, astemizolas, mizolastinas), kai kurie antiaritminiai vaistai (pvz., chinidinas, dizopiramidas, prokainamidas), eritromicinas ir tricikliai antidepresantai (pvz., imipraminas, doksepinas, amitriptilinas).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas. Duomenų apie ranolazino vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai, atlikti su gyvūnais, parodė toksišką poveikį embrionui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Ranexa nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas. Nėra žinoma ar ranolazinas yra išskiriamas su motinos pienu. Turimi farmakodinaminiai / toksikologiniai duomenys su žiurkių patelėmis parodė, kad ranolazino išsiskiria į pieną (išsamesnę informaciją žr. 5.3 skyriuje). Negalima atmesti rizikos žindomam kūdikiui. Ranexa negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas. Su gyvūnais atlikti reprodukcijos tyrimai neigiamo poveikio vaisingumui nenustatė (žr. 5.3 skyrių). Ranolazino poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ranexa poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Ranexa gali sukelti galvos svaigimą, neryškų matymą, diplopiją, konfūziją, koordinacijos sutrikimą ir haliucinacijas (žr. 4.8 skyrių), tai gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pacientams vartojantiems Ranexa pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis paprastai yra lengvas arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai išsivysto per pirmąsias dvi gydymo savaites. Šis poveikis buvo nustatytas 3 fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame iš viso dalyvavo 1030 lėtine krūtinės angina sergantys pacientai, gydyti Ranexa.

Nepageidaujami reiškiniai, susiję su gydymu, pateikti toliau, suskirstyti pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažniai apibūdinami kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni: anoreksija, sumažėjęs apetitas, dehidracija.

Reti: hiponatremija.

Psichikos sutrikimai

Nedažni: nerimas, nemiga, sumišimas, haliucinacijos.

Reti: dezorientacija.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, galvos skausmas.

Nedažni: mieguistumas, alpimas, hipostezija, somnolencija, tremoras, posturalinis svaigulys, parestезija.

Reti: amnezija, sąmonės lygio slopinimas, sąmonės praradimas, koordinacijos, eisenos, uoslės sutrikimas.

Nežinomi: miokloniniai traukuliai.

Akių sutrikimai

Nedažni: neryškus matymas, regėjimo sutrikimas, vaizdo dvejinimasis.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Nedažni: galvos svaigimas, spengimas.

Reti: klausos pablogėjimas.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: karščio pylimas, hipotenzija.

Reti: galūnių šalimas, ortostatinė hipotenzija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: dusulys, kosulys, kraujavimas iš nosies.

Reti: gerklės užgulimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: vidurių užkietėjimas, vėmimas, pykinimas.

Nedažni: pilvo skausmas, burnos sausumas, virškinimo sutrikimas, dujų kaupimasis, nemalonūs pojūčiai skrandyje.

Reti: pankreatitas, erozinis duodenitas, burnos hipostezija.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: niežulys, gausus prakaitavimas.

Reti: angioedema, alerginis dermatitas, dilgėlinė, šaltas prakaitas, bėrimas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: galūnių skausmas, mėšlungis, sąnarių patinimas, raumenų silpnumas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: dizurija, hematurija, chromaturija.

Reti: ūminis inkstų nepakankamumas, šlapimo susilaikymas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti: erekcijos sutrikimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: astenija.

Nedažni: nuovargis, periferinė edema.

Tyrimai

Nedažni: padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, pailgėjęs koreguotas QT intervalas elektrokardiogramoje, padidėjęs trombocitų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, sumažėjęs svoris.

Reti: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Bendrai, nepageidaujami reiškiniai buvo tokie pat kaip MERLIN-TIMI 36 tyrimo metu. Ilgalaikio tyrimo metu taip pat buvo nustatyta, kad ūminio inkstų nepakankamumo dažnis yra mažesnis nei 1% placebo ir ranolazino pacientų grupėse. Įvertinus pacientus, kurie gali turėti didesnę riziką nepageidaujamiems reiškiniais, juos gydant kitais antiangininiais vaistais, pavyzdžiui, pacientus sergančius diabetu, I ir II klasės širdies nepakankamumu arba obstrukcine plaučių liga, nustatyta, kad šios būklės nebuvo susijusios su kliniškai reikšmingais nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnio padidėjimais.

RIVER-PCI klinikinio tyrimo metu pastebėta, kad ranolazinu gydytiems pacientams dažniau pasireiškė nepageidaujamo poveikio reiškiniai (žr. 5.1 skyrių), kuomet pacientams po nepilnos revaskuliarizacijos atlikus perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI) maždaug 70 savaičių laikotarpyje buvo duodama ranolazino iki 1000 mg du kartus per parą arba placebo. Šio tyrimo metu dažniau pranešama apie stazinį širdies nepakankamumą ranolazino vartojusių tiriamųjų grupėje (2,2% palyginti su 1,0% placebo grupėje). Taip pat 1000 mg ranolazino du kartus per parą gydytiems pacientams žymiai dažniau pasireiškė praeinančios smegenų išemijos priepuolis palyginti su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 1,0% ir 0,2%). Tačiau insulto dažnumas buvo panašus abiejose grupėse (ranolazino grupėje 1,7%, placebo grupėje 1,5%).

Senyvo amžiaus, sergantys inkstų veiklos sutrikimu ir mažo svorio pacientai: Paprastai nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškėdavo senyvo amžiaus pacientams ir pacientams su sutrikusia inkstų funkcija, tačiau šiuose pogrupiuose stebėtų reiškinių pobūdis panašus į bendros populiacijos. Iš dažniausiai minėtų, šie reiškiniai dažniau pasireiškėdavo vartojant Ranexa (dažniai, koreguoti placebo) senyvo amžiaus (≥ 75 metų) nei jaunesnio (< 75 metų) amžiaus pacientams: vidurių užkietėjimas (8% palyginti su 5%), pykinimas (6% palyginti su 3%), hipotenzija (5% palyginti su 1%) ir vėmimas (4% palyginti su 1%).

Pacientus su lengvu ar vidutiniu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas $\geq 30 - 80$ ml/min) lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min), dažniausiai

minėti reiškiniai ir dažniai, koreguoti placebo, buvo: vidurių užkietėjimas (8% palyginti su 4%), galvos svaigimas (7% palyginti su 5%) ir pykinimas (4% palyginti su 2%).

Bendrai, nepageidaujamų reiškinių mažo svorio pacientams (≤ 60 kg) pobūdis ir dažnis buvo panašus į didesnio svorio pacientų (> 60 kg), tačiau labiausiai paplitusių nepageidaujamų reiškinių dažniai, koreguoti placebo, buvo didesni mažo svorio pacientų, nei sunkesnių pacientų tarpe: pykinimas (14% palyginti su 2%), vėmimas (6% palyginti su 1%) ir hipotenzija (4% palyginti su 2%).

Laboratoriniai duomenys: Sveikiems asmenims ir pacientams, gydytiems Ranexa, buvo nustatyti nedideli, kliniškai nereikšmingi, grįžtami serumo kreatinino kiekio padidėjimai. Su šiais reiškiniais susijusio inkstų toksinio poveikio nebuvo. Inkstų funkcijos tyrimas sveikiems savanoriams parodė kreatinino klirenso sumažėjimą, nesant glomerulų filtracijos greičio pakitimų, susijusių su inkstų tubulinės kreatinino sekrecijos slopinimu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Per burną vartojamos didelės dozės toleravimo tyrime su krūtinės angina sergančiais pacientais, priklausomai nuo dozės didėjo galvos svaigimo, pykinimo ir vėmimo dažnis. Be šių nepageidaujamų reiškinių, intraveninio perdozavimo tyrime su sveikais savanoriais stebėtas dvejinimasis akyse, mieguistumas ir alpimas. Perdozavimo atveju pacientas turi būti atidžiai stebimas bei jam taikomas simptominis ir palaikantis gydymas.

Apytiksliai 62% ranolazino susijungia su plazmos baltymais ir dėl to mažai tikėtinas visiškas jo pašalinimas dializės būdu.

Po patekimo į rinką buvo pranešimų apie tyčinį perdozavimą vien tik Ranexa arba kartu su kitais vaistiniais preparatais, su mirtina baigtimi.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Kiti kardiologiniai preparatai, ATC kodas: C01EB18

Veikimo mechanizmas: Ranolazino veikimo mechanizmas didžiaja dalimi nėra žinomas. Ranolazinas gali turėti antiangininį poveikį, slopindamas vėlyvąją natrio srovę širdies ląstelėse. Tai sumažina natrio kaupimąsi ląstelėje ir to pasekoje sumažėja kalcio perkrova ląstelėje. Manoma, kad slopindamas vėlyvąją natrio srovę, ranolazinas mažina šį intraląstelinį jonų disbalansą išemijos metu. Manoma, kad šis kalcio perkrovos sumažinimas pagerina miokardo atsipalaidavimą ir taip mažina kairiojo skilvelio sustandėjimą diastolės metu. Klinikiškai vėlyvosios natrio srovės slopinimas ranolazinu patvirtintas atvirame 5 pacientų, sergančių ilgo QT sindromu (LQT3 turintys SCN5A ΔKPQ geno mutaciją), tyrime žymiai sutrumpėjusiu QTc intervalu ir diastolinio atsipalaidavimo pagerėjimu.

Šie poveikiai nepriklauso nuo širdies susitraukimų dažnio, kraujospūdžio ir vazodilatacijos pokyčių.

Farmakodinaminis poveikis

Hemodinaminis poveikis: Pacientams, gydytiems vien tik ranolazinu arba derinyje su kitais antiangininiais preparatais, kontroliuojamuose tyrimuose buvo nustatytas minimalus vidutinio širdies

susitraukimų dažnio (< 2 kartų per minutę) ir vidutinio sistolinio kraujospūdžio (< 3 mm Hg) sumažėjimas.

Elektrokardiografiniai pokyčiai: Pacientams, gydytiems Ranexa, buvo stebėtas, nuo dozės ir koncentracijos plazmoje priklausomas, QTc intervalo pailgėjimas (apie 6 ms, vartojant 1000 mg du kartus per parą), T bangos amplitudės sumažėjimas ir kai kuriais atvejais vagota T banga. Manoma, kad šis ranolazino poveikis paviršinei elektrokardiogramai pasireiškia dėl greitai išsilyginančios kalio srovės slopinimo, kuris prailgina skilvelių veikimo potencialą, ir dėl vėlyvosios natrio srovės slopinimo, kuris sutrumpina skilvelių veikimo potencialą. 1308 pacientų ir sveikų savanorių populiacijos sudėtinųjų duomenų analizė parodė vidutinį QTc pailgėjimą 2,4 ms nuo pradinio taško, esant 1000 ng/ml ranolazino koncentracijai plazmoje. Šis rezultatas atitinka duomenis iš patvirtinamųjų klinikinių tyrimų, kurių metu vartojant 500 ir 750 mg du kartus per parą QTcF (Fridericia korekcija) nuo pradinio taško vidutiniškai pakito atitinkamai 1,9 ir 4,9 ms. Pokytis buvo didesnis pacientams su kliniškai reikšmingu kepenų funkcijos sutrikimu.

Didelės apimties 6560 pacientų, su NKA ir MI/-/ST ŪKS, išeičių tyrime (MERLIN-TIMI 36), lyginant mirties dėl visų priežasčių riziką (santykinė rizika ranolazino: placebo 0,99), staigios kardialinės mirties (santykinė rizika ranolazino: placebo 0,87) ar patvirtintų simptominių aritmijų (3,0% palyginti su 3,1%) dažnį, skirtumo tarp Ranexa ir placebo nenustatyta.

Remiantis 7 dienų trukmės Holterio monitoravimu MERLIN-TIMI 36 tyrime, 3162 Ranexa gydytiems pacientams proaritmienio poveikio nestebėta. Aritmijų dažnis buvo reikšmingai mažesnis pacientų, gydytų Ranexa (80%), nei placebo (87%), įskaitant skilvelinę tachikardiją ≥ 8 susitraukimų (5% palyginti su 8%).

Klinikinis efektyvumas ir saugumas: Klinikiniai tyrimai parodė, kad Ranexa efektyvus ir saugus, gydant pacientus, sergančius lėtine krūtinės angina, skiriant tik šį vaistą ar kai kitų antiangininių vaistinių preparatų nauda buvo suboptimali.

Patvirtinamojo tyrimo CARISA metu Ranexa buvo skiriamas kartu su atenololiu 50 mg vieną kartą per parą, amlodipinu 5 mg vieną kartą per parą arba diltiazemu 180 mg vieną kartą per parą. Aštuoni šimtai dvidešimt trys pacientai (23% moterų) buvo atsitiktinai paskirstyti ir gydyti 12 savaičių Ranexa po 750 mg, 1000 mg du kartus per parą arba placebo. Ranexa buvo veiksmingesnis nei placebo prailginant fizinio krūvio laiką, esant abiejų dozių mažiausiai koncentracijai plazmoje 12 savaičių, kuomet jis buvo vartojamas kaip papildomas gydymas. Tačiau skirtumo tarp fizinio krūvio laiko, lyginant dvi dozes, nestebėta (24 sekundės lyginant su placebo; $p \leq 0,03$).

Vartojant Ranexa reikšmingai sumažėjo krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę ir trumpalaikio veikimo nitroglicerino suvartojimas lyginant su placebo. Gydymo metu neišsivystė tolerancija ranolazinui ir staigiai nutraukus gydymą nebuvo stebėtas krūtinės anginos priepuolių padažnėjimas. Fizinio krūvio laikas moterims pailgėjo apie 33% laiko, pailgėjusio vyrams, vartojant 1000 mg dozę du kartus per parą. Tačiau krūtinės anginos priepuolių ir nitroglicerino vartojimo dažnio sumažėjimas vyrams ir moterims buvo panašus. Kadangi šalutinis poveikis priklauso nuo dozės, o veiksmingumas vartojant 750 ir 1000 mg du kartus per parą yra vienodas, maksimali rekomenduojama dozė yra 750 mg du kartus per parą.

Antrojo tyrimo ERICA metu Ranexa buvo skiriamas kartu su 10 mg amlodipino, skiriamo vieną kartą per parą (didžiausia nurodoma dozė). Penki šimtai šešiasdešimt penki pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti į dvi grupes: vieni 1 savaitę buvo gydomi pradine 500 mg Ranexa doze du kartus per parą, kiti – placebo, toliau vieni buvo gydomi 1000 mg Ranexa du kartus per parą, kiti – arba placebo ir kartu buvo skiriamas gydymas 10 mg amlodipino vieną kartą per parą. Be to, 45% tiriamųjų gavo ilgai veikiančių nitratų. Vartojant Ranexa reikšmingai sumažėjo krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę ($p = 0,028$) ir trumpalaikio veikimo nitroglicerino suvartojimas ($p = 0,014$) lyginant su placebo. Tiek vidutinis krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę, tiek nitroglicerino tablečių suvartojimas sumažėjo maždaug po vieną per savaitę.

Pagrindiniame dozės nustatymo tyrime, MARISA, ranolazinas buvo vartojamas kaip monoterapija. Šimtas devyniasdešimt vienas pacientas buvo atsitiktinai paskirstyti ir vieni gydyti Ranexa 500 mg du kartus per parą, 1000 mg du kartus per parą, 1500 mg du kartus per parą, kiti – placebo, po 1 savaitę kryžminiu metodu. Ranexa buvo reikšmingai pranašesnis nei placebo prailginant fizinio krūvio laiką, laiką iki stenokardijos ir laiką iki ST segmento nusileidimo 1 mm, visame tirtame dozės intervale su stebėtu dozės – atsako santykiu. Fizinio krūvio laiko pailgėjimas, rodantis su doze susijusį atsaką, buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo visoms trims ranolazino dozėms nuo 24 sekundžių vartojant 500 mg du kartus per parą iki 46 sekundžių vartojant 1500 mg du kartus per parą. Šiame tyrime fizinio krūvio laikas buvo ilgiausias 1500 mg grupėje, tačiau pasireiškė neproporcingai didelis šalutinio poveikio padažnėjimas ir 1500 mg dozė toliau nebuvo tirta.

Didelės apimties 6560 pacientų, su NKA ir MI/-/ST ŪKS, išeičių tyrime (MERLIN-TIMI 36), lyginant mirties nuo visų priežasčių riziką (santykinė rizika ranolazino:placebu 0,99), staigios kardialinės mirties (santykinė rizika ranolazino:placebu 0,87) ar patvirtintų simptominių aritmijų (3,0% palyginti su 3,1%) dažnį, skirtumo tarp Ranexa ir placebo nenustatyta, kai buvo papildytas standartinis medikamentinis gydymas (įskaitant gydymą beta adrenoblokatoriais, kalcio kanalų blokatoriais, nitratais, trombocitų agregaciją slopinančiais preparatais, lipidų koncentraciją mažinančiais preparatais ir AKF inhibitoriais). Maždaug pusė MERLIN-TIMI 36 pacientų anamnezėje buvo sirgę krūtinės angina. Rezultatai parodė, kad fizinio krūvio laikas ranolaziną vartojantiems pacientams buvo 31 sekunde ilgesnis nei gydytiems placebo pacientams ($p = 0,002$). Seattle krūtinės anginos apklausa parodė reišmingą poveikį keliais aspektais, įskaitant krūtinės anginos dažnį ($p < 0,001$), lyginant su placebo gydytais pacientais.

Į kontroliuojamus klinikinius tyrimus įtraukta tik maža dalis ne baltaodžių pacientų, todėl negalima daryti išvadų apie veiksmingumą ir saugumą ne baltaodžiams.

Trečios fazės dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo reiškingų pasireiškimų įrodymais pagrįsto klinikinio tyrimo (RIVER-PCI) metu dalyvavo 2604 pacientai, kurių amžius buvo ≥ 18 metų, kurie sirgo lėtine krūtinės angina ir buvo patyrę nepilną revaskuliarizaciją po perkutaninės koronarinės intervencijos (PKI). Šiems pacientams dozė buvo didinama iki 1000 mg du kartus per parą (dabartinėje preparato charakteristikų santraukoje (PCS) dozė nepatvirtinta). Pirminės vertinamosios baigties atžvilgiu (laikas iki pirmojo su išemija susijusios revaskuliarizacijos pasireiškimu arba su išemija susijusios hospitalizacijos be revaskuliarizacijos) reikšmingo skirtumo tarp vartojusių ranolaziną (26,2%) ir placebo (28,3%) nebuvo; rizikos santykis 0,95, 95%PI 0,82-1,10, $p = 0,48$. Visų mirties priežasčių rizika, mirtis dėl kardiovaskulinių sutrikimų arba dėl reikšmingų širdies-kraujagyslių nepageidaujamų reiškingų (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) ir hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo dažnis abiejose pacientų grupėse buvo panašus; tačiau ≥ 75 metų amžiaus pacientų grupėje MACE pasitaikė dažniau gydytų ranolazinu negu vartojusių placebo (atitinkamai 17,0% ir 11,3%); be to ≥ 75 metų amžiaus pacientų grupėje padidėjo visų mirties priežasčių skaičius (9,2% palyginti su 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus Ranexa, didžiausia koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) yra paprastai stebima tarp 2 ir 6 valandų. Pastovi koncentracija dažniausiai pasiekama per 3 dienas, vaistą dozuojant du kartus per parą.

Absorbcija: Vidutinis absoliutus ranolazino biologinis pasisavinimas, išgėrus greito atpalaidavimo ranolazino tablečių, siekė 35% – 50% su dideliu svyravimu tarp individų. Ranexa poveikis didėja daugiau nei proporcingai dozei. Didinant dozę nuo 500 mg iki 1000 mg du kartus per parą, esant pastoviais koncentracijai AUC padidėjo nuo 2,5 iki 3 kartų. Farmakokinetiniame sveikų savanorių tyrime, pastovios koncentracijos $C_{\max}$ vidutiniškai apytiksliai buvo 1770 (SD 1040) ng/ml ir esant pastoviai koncentracijai AUC₀₋₁₂ buvo vidutiniškai 13 700 (SD 8290) ng x h/ml pavartojus 500 mg dozes du kartus per parą. Maistas neveikia ranolazino absorbcijos greičio ir apimties.

Pasiskirstymas: Vidutiniškai 62% ranolazino yra sujungiamo su plazmos baltymais, daugiausia su alfa-1 rūgštiniais glikoproteinais ir silpnai su albuminais. Vidutinis pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}) yra apytiksliai 180 l.

Eliminacija: Ranolazinas daugiausia eliminuojamas jį metabolizuojant. Mažiau nei 5% dozės yra išskiriama nepakitusio su šlapimu ir išmatomis. Sveikiems asmenims išgėrus vieną 500 mg [14 C]-ranolazino dozę, 73% radioaktyvumo buvo nustatyta šlapime ir 25% - išmatose.

Ranolazino klirensas priklauso nuo dozės, mažėjantis dozei didėjant. Pusinės eliminacijos laikas, suleidus vaistą į veną, yra apytiksliai 2 – 3 valandos. Galutinis pusperiodis, esant pastoviai koncentracijai, ranolazino skyrus per burną, yra apytiksliai 7 valandos, taip yra dėl absorbcijos greičio apribotos eliminacijos.

Biotransformacija: Ranolazinas yra greitai ir dideliu mastu metabolizuojamas. Sveikiems jauniems suaugusiems asmenims ranolazinas atsakingas už apytiksliai 13% radioaktyvumo plazmoje po vienos išgertos 500 mg [14 C]-ranolazino dozės. Daug metabolitų buvo nustatyti žmogaus plazmoje (47 metabolitai), šlapime (> 100 metabolitų) ir išmatose (25 metabolitai). Yra nustatyta keturiolika pirminių biotransformacijos būdų, iš kurių svarbiausi yra O-demetilimas ir N-dealkilimas. *In vitro* tyrimai, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad ranolazinas yra daugiausia metabolizuojamas CYP3A4, bet taip pat ir CYP2D6. Vartojant 500 mg dozę du kartus per parą, AUC buvo 62% didesnis pacientams, kurių CYP2D6 aktyvumas sumažėjęs (prastas metabolizmas, PM), nei asmenims, kurių CYP2D6 gebėjimas metabolizuoti didelis (ekstensyvus metabolizmas, EM). Atitinkamai, vartojant 1000 mg dozę du kartus per parą, skirtumas buvo 25%.

Specifinės populiacijos:

Ivairių veiksnių įtaka ranolazino farmakokinetikai buvo tiriama populiacijos farmakokinetiniame tyrime su 928 krūtinės krūtinės angina sergančiais pacientais ir sveikais asmenimis.

Lyties poveikis: Lytis kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetiniams rodikliams neturėjo.

Senyvo amžiaus pacientai: Amžius, kaip atskiras veiksnys, kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetiniams rodikliams neturėjo. Tačiau dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos sumažėjimo, vyresnio amžiaus pacientams galima padidėjusi ranolazino ekspozicija.

Kūno svoris: Lyginant su 70 kg sveriančiais, 40 kg sveriančių asmenų ekspozicija buvo 1,4 karto didesnė.

SŠN: Nustatyta, kad esant III ir IV NYHA klasės SŠN, plazmos koncentracijos buvo maždaug 1,3 kartus didesnės.

Inkstų funkcijos sutrikimas: Inkstų funkcijos įtaką ranolazino farmakokinetikai vertinančiame tyrime pacientų, su lengvu, vidutiniu ir sunkiu inkstų nepakankamumu ranolazino AUC buvo 1,7 – 2 kartus didesnis nei pacientų, su normalia inkstų funkcija. AUC labai skyrėsi tarp atskirų individų su inkstų funkcijos sutrikimu. Sumažėjus inkstų funkcijai, padidėjo metabolitų AUC. Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo sunkus, farmakologiškai aktyvaus ranolazino metabolito AUC padidėjo 5 kartus.

Analizuojant populiacijos farmakokinetiką, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai (kreatinino klirensas 40 ml/min), nustatyta 1,2 kartus padidėjusi ranolazino ekspozicija. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi smarkiai (kreatinino klirensas 10 – 30 ml/min), nustatyta 1,3 – 1,8 kartus padidėjusi ranolazino ekspozicija.

Dializės įtaka ranolazino farmakokinetikai nustatyta nebuvo.

Kepenų funkcijos sutrikimas: Ranolazino farmakokinetika buvo vertinama pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi. Nėra duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų

funkcijos sutrikimu. Ranolazino AUC pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi nesmarkiai, , nebuvo paveiktas, tačiau pacientams, sergantiems vidutiniu kepenų funkcijos sutrikimu, padidėjo 1,8 karto. Šiems pacientams QT pailgėjimas buvo labiau išreikštas.

Vaikų populiacija..: Vaikams (< 18 metų), ranolazino farmakokinetiniai parametrai nebuvo tiriami.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nepageidaujamos reakcijos, kurios klinikiniuose tyrimuose nebuvo stebėtos, tačiau buvo nustatytos gyvūnams, esant panašiai į klinikinę ekspoziciją, buvo tokios: esant maždaug 3 kartus didesnei nei rekomenduojama didžiausia klinikinė dozė koncentracijai, ranolazinas sąlygojo žiurkių ir šunų traukulius ir padidėjusį mirtingumą.

Lėtinio toksiškumo žiurkėms tyrimas parodė, kad gydymas buvo susijęs su pakitimais antinksčiuose, skiriant nežymiai didesnes dozes nei pacientams taikomos klinikinės dozės. Šis poveikis yra susijęs su padidėjusiu cholesterolio kiekiu plazmoje. Žmonėms nebuvo stebėta panašių pakitimų. Poveikio žmonių adrenokortikalinei sistemai nebuvo stebėta.

Ilgalaikiuose karcinogeniškumo tyrimuose skiriant ranolazino iki 50 mg/kg/parą (150 mg/m²/parą) pelėms ir 150 mg/kg/parą (900 mg/m²/parą) žiurkėms, nebuvo stebėta kokių nors auglių atvejų dažnio reikšmingo padidėjimo. Šios dozės atitinka 0,1 ir 0,8 maksimalios rekomenduojamos 2 gramų žmonių dozės, skiriamos mg/m² pagrindu ir rodo šių rūšių didžiausias toleruojamas dozes.

Žiurkių patinams ir patelėms sugirdžius ranolazino dozes, sukeliančias sisteminę ekspoziciją (AUC), kuri atitinkamai 3,6 arba 6,6 karto viršija žmonėms tikėtiną ekspoziciją, poveikio vaisingumui nesukėlė.

Toksinio poveikio vaisiui ir embrionui tyrimai atlikti su žiurkėmis ir triušiais: triušių vaisių organizme jokie poveikio nepasireiškė, kai patelių kraujo plazmoje ranolazino ekspozicija (AUC) buvo panaši į žmonėms tikėtiną ekspoziciją. Tyrimais su žiurkėmis nustatyta, kad poveikio vaisiui nėra, kai jų kraujyje ekspozicija (AUC) yra 2 kartus didesnė negu žmonėms tikėtina ekspozicija bei nustatytas žiurkių vaisiaus svorio sumažėjimas ir lėtesnis kaulėjimas tais atvejais, kai patelių kraujyje ekspozicija buvo 7,5 karto didesnė už žmonėms nustatytą ekspoziciją. Jauniklių postnatalinis žuvimas nebuvo užregistruotas tais atvejais, kai juos žindančių žiurkių patelių kraujyje ekspozicija buvo 1,3 karto didesnė negu žmonėms tikėtina ekspozicija, kartu įrodant, kad ranolazinas išsiskiria į žiurkių pieną. Duodant žiurkių patelėms dozes, kurios sukelia žmonėms panašias ekspozicijas, nepageidaujamo poveikio jų jaunikliams nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Visų ranolazino pailginto atpalaidavimo tablečių pagalbinių medžiagų:

Karnaubo vaškas
Hipromeliozė
Magnio stearatas
Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimeras
Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio hidroksidas
Titano dioksidas

Papildomos 500 mg tablečių pagalbinių medžiagų:

Makrogolis
Dalinai hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė: 5 metai

Buteliukas: 4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, po 15 ar 20 tablečių lizdinėje plokštelėje. Kiekvienoje dėžutėje yra 2, 3 arba 5 lizdinės plokštelės (30, 60, arba 100 tablečių) arba vienas DTPE buteliukas su 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/462/003 60 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

EU/1/08/462/004 60 tablečių buteliuke

EU/1/08/462/009 30 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

EU/1/08/462/010 100 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2008 m. liepos 9 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. kovo 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 750 mg ranolazino.

Pagalbinės medžiagos: Kiekvienoje tabletėje yra 0,04 mg azodažiklio E102 ir 12,0 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė

Blyškiai žalia ovali tabletė su įspaudu 750 vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ranexa skiriamas papildomam simptominiam suaugusių pacientų, sergančių stabilia krūtinės angina gydymui, kuriems nepakanka ar jie netoleruoja pirmos eilės antiangininio gydymo (pvz., beta adrenoblokatorių ir (arba) kalcio antagonistų).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Ranexa tiekiamas 375 mg, 500 mg ir 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis.

Suaugusieji: Rekomenduojama pradinė Ranexa dozė yra 375 mg du kartus per parą. Po 2 - 4 savaičių dozė turi būti titruojama iki 500 mg du kartus per parą, atsižvelgiant į paciento atsaką, vėliau dozė titruojama iki maksimalios rekomenduojamos 750 mg dozės du kartus per parą (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientas patiria su gydymu susijusį šalutinį poveikį (pvz., galvos svaigimą, pykinimą ar vėmimą), gali prireikti sumažinti Ranexa dozę iki 500 mg arba 375 mg du kartus per parą. Jeigu sumažinus dozę, simptomai neišnyksta, gydymą reikia nutraukti.

Gydymas kartu su CYP3A4 ir P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais: Pacientams, gydomiems vidutiniais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., diltiazemu, flukonazoliu, eritromicinu) arba P-glikoproteino inhibitoriais (verapamilium, ciklosporinu) rekomenduojama atsargiai titruoti dozę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Negalima vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas: Pacientams, su lengvu ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 30–80 ml/min), reikia atsargiai nustatyti dozę (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius). Ranexa negalima vartoti pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min) (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas: Pacientams, su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama atsargiai nustatyti dozę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Ranexa negalima vartoti pacientams su vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Senyvo amžiaus pacientai: senyvo amžiaus pacientams dozę parinkti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos susilpnėjimo, vyresnio amžiaus pacientams galima padidėjusi ranolazino ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Vyresnio amžiaus pacientams dažniau pasireiškė šalutinis poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Mažas svoris: Nedidelio svorio (≤ 60 kg) pacientams dažniau pasireiškė šalutinis poveikis. Nedaug sveriantiems pacientams dozę nustatyti reikia atsargiai (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN): Pacientams, sergantiems vidutiniu ir sunkiu SŠN (III–IV NYHA klasės), dozę nustatyti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija. Ranexa vartojimo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo būdas

Ranexa tabletė turi būti nuryjama visa, nesusmulkinta, nesulaužyta bei nesukramtyta. Gali būti vartojama su maistu ar be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei 6.1 skyriuje nurodytai medžiagai.
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Vidutinis ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Negalima kartu skirti stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., itrakonazolo, ketokonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo, ŽIV proteazių inhibitorių, klaritromicino, telitromicino, nefazodono) (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).
Negalima kartu skirti Ia klasės (pvz., chinidino) arba III klasės (pvz., dofetilido, sotalolio) antiaritminių vaistinių preparatų, išskyrus amjodaroną.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skirti ranolazino ir jo dozę didinti reikia atsargiai tiems pacientams, kuriems galima padidėjusi vaisto ekspozicija, t. y.:

- Kartu vartojantiems vidutinius CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Kartu vartojantiems vidutinius P-gp inhibitorius (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Esant lengvam kepenų funkcijos sutrikimui (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Esant lengvam ir vidutiniam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas $30 - 80$ ml/min) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Senyvo amžiaus (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Nedaug sveriantiems (≤ 60 kg) (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).
- Sergantiems vidutiniu ir sunkiu SŠN (III – IV NYHA klasės) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Esant šių veiksnių deriniui, pacientams numatoma padidėjusi ekspozicija. Gali pasireikšti nuo dozės priklausantis šalutinis poveikis. Jeigu Ranexa skiriama pacientams su keliais iš šių veiksnių, jie turi būti pastoviai stebimi, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai ir, jei reikia, sumažinama dozė arba nutraukiamas vaisto skyrimas.

Padidėjusios ekspozicijos, sąlygojančios nepageidaujamus reiškinius, rizika yra didesnė pacientams, kurių CYP2D6 aktyvumas sumažėjęs (prastas metabolizmas, PM), nei asmenims, kurių CYP2D6 gebėjimas metabolizuoti didelis (ekstensyvus metabolizmas, EM) (žr. 5.2 skyrių). Anksčiau minėti įspėjimai pagrįsti rizika PM CYP2D6 pacientams ir juos reikia turėti omenyje, jei CYP2D6 būklė yra nežinoma. Mažiau atsargos priemonių reikia pacientams su EM CYP2D6 būkle. Jei paciento CYP2D6 būklė nustatyta (pvz., genotipuojant) arba anksčiau buvo žinoma, kad jos būklė yra EM, pacientams, su aukščiau minėtų rizikos veiksnių deriniu, Ranexa gali būti vartojama laikantis atsargumo priemonių.

QT pailgėjimas: Ranolazinas blokuoja I_{Kr} ir pailgina QTc intervalą priklausomai nuo dozės. Populiacinis pacientų ir sveikų savanorių tyrimas parodė, kad apskaičiuotas plazmos koncentracijos ir QTc santykio nuolydis buvo 2,4 ms 1000 ng/ml, tai yra maždaug tolygu plazmos koncentracijos padidėjimui 2 – 7 ms ribose, vartojant 500 – 1000 mg ranolazino du kartus per dieną. Todėl reikia atsargiai gydyti pacientus, kurių anamnezėje ar šeimos anamnezėje buvo įgimtas ilgo QT sindromas, pacientus, su įgytu pailgėjusiu QT intervalu ir pacientus, gydomus QTc intervalą veikiančiais preparatais (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Vaistų tarpusavio sąveika: Kartu skiriami CYP3A4 induktoriai gali sąlygoti sumažėjusį veiksmingumą. Ranexa negalima vartoti pacientams, gydomiems CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, paprastąja jonažole) (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas: Inkstų funkcija silpnėja su amžiumi, todėl vartojant ranolaziną svarbu reguliariai tikrinti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Laktozė: Vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Azodažiklis E102: šiame vaistiniame preparate yra azodažiklio E102, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Natris: šio vaistinio preparato vienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikiai ranolazinui

CYP3A4 ir P-gp inhibitoriai: Ranolazinas yra citochromo CYP3A4 substratas. CYP3A4 inhibitoriai didina ranolazino koncentraciją plazmoje. Didėjant koncentracijai plazmoje, taip pat didėja su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių (pvz., pykinimas, galvos svaigimas) tikimybė. Gydomo ranolazinu metu, du kartus per parą kartu skyrus 200 mg ketokonazolio, 3,0 – 3,9 kartus padidėja ranolazino AUC. Kartu su ranolazinu skirti stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., itrakonazolą, ketokonazolą, vorikonazolą, pozakonazolą, ŽIV proteazių inhibitorius, klaritromiciną, telitromiciną, nefazodoną) kontraindikuojama (žr. 4.3 skyrių). Greipfrutų sultys taip pat yra stiprus CYP3A4 inhibitorius.

Diltiazemas (180 – 360 mg kartą per dieną), vidutiniškai stiprus CYP3A4 inhibitorius, sukelia nuo dozės priklausomą vidutinės ranolazino pastovios koncentracijos padidėjimą nuo 1,5 iki 2,4 karto. Pacientams, gydomiems diltiazemu ir kitais vidutiniškai stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu, flukonazoliu), rekomenduojama atsargiai titruoti Ranexa dozę. Gali prireikti mažinti Ranexa dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Ranolazinas yra P-gp substratas. P-gp inhibitoriai (pvz., ciklosporinas, verapamilis) didina ranolazino koncentraciją plazmoje. Verapamilis (120 mg tris kartus per parą) 2,2 kartus padidina pastovią ranolazino koncentraciją. Pacientams, gydomiems P-gp inhibitoriais, rekomenduojama atsargiai titruoti Ranexa dozę. Gali prireikti mažinti Ranexa dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

CYP3A4 induktoriai: Rifampicinas (600 mg vieną kartą per parą) maždaug 95% sumažina pastovią ranolazino koncentraciją. Vartojant CYP3A4 induktorius (pvz., rifampiciną, fenitoiną, fenobarbitalį, karbamazepiną, paprastąją jonažolę), reikia vengti pradėti gydymą Ranexa (žr. 4.4 skyrių).

CYP2D6 inhibitoriai: Ranolazinas yra dalinai metabolizuojamas CYP2D6, todėl šio fermento inhibitoriai gali didinti ranolazino koncentraciją plazmoje. Stiprus CYP2D6 inhibitorius paroksetinas, skiriant jo 20 mg per parą, padidino pastovią ranolazino, skiriamo po 1000 mg du kartus per parą, koncentraciją plazmoje vidutiniškai 1,2 karto. Dozės keisti nereikia. Vartojant 500 mg dozę du kartus per parą, kartu skyrus stipraus CYP2D6 inhibitoriaus, ranolazino AUC gali padidėti maždaug 62%.

Ranolazino poveikiai kitiems vaistiniams preparatams

Ranolazinas yra vidutinis ar stiprus P-gp inhibitorius ir silpnas CYP3A4 inhibitorius ir gali padidinti P-gp ir CYP3A4 substratų koncentracijas plazmoje. Gali padidėti vaistų, kuriuos perneša P-gp, pasiskirstymas audiniuose.

Gali reikėti koreguoti jautrių CYP3A4 poveikiui vaistinių preparatų (pvz.: simvastatino, lovastatino) ir CYP3A4 metabolizuojamų vaistinių preparatų, kurie pasižymi siauru terapiniu intervalu (pvz.: ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo), dozę, nes Ranexa gali padidinti šių vaistinių preparatų koncentraciją kraujo plazmoje.

Turimi duomenys rodo, kad ranolazinas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Vartojant Ranexa 750 mg du kartus per parą metoprololio koncentracija kraujo plazmoje padidėja 1,8 karto. Todėl metoprololio ar kitų CYP2D6 substratų (pvz., propafenono ir flekainido arba, kiek silpniau, triciklių antidepresantų ir antipsichotikų) ekspozicija gali padidėti, kartu skiriant su Ranexa ir dėl to gali prireikti sumažinti šių vaistinių preparatų dozes.

CYP2B6 slopinimo galimybė nebuvo vertinta. Kartu skiriant CYP2B6 substratų (pvz., bupropiono, efavirenzo, ciklofosfamido), rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

Digoksinas: Kartu skyrus Ranexa ir digoksiną, buvo nustatytas digoksino koncentracijos plazmoje padidėjimas vidutiniškai 1,5 karto. Todėl, pradėjus ir baigus gydymą Ranexa, turi būti stebimos digoksino koncentracijos.

Simvastatinas: Simvastatino metabolizmas ir šalinimas yra labai priklausomi nuo CYP3A4. Ranexa 1000 mg du kartus per parą padidina simvastatino laktono ir simvastatino rūgšties koncentracijas plazmoje. Didelės simvastatino dozės susijusios su raudoniomis raumens skaidulomis; rinkoje esančių vaistinių preparatų stebėjimo duomenimis pasitaikė raudonių raumens skaidulų atvejų, kai Ranexa buvo vartojama kartu su simvastatinu. Ranexa gydomiems pacientams reikia vartoti ne didesnę simvastatino dozę kaip 20 mg vieną kartą per parą.

Atorvastatinas. Ranexa vartojant po 1000 mg 2 kartus per parą kartu su atorvastatino 80 mg kartą per parą doze pastarojo C_{max} ir AUC atitinkamai padidėja 1,4 ir 1,3 karto, atorvastatino metabolitų C_{max} ir AUC pasikeičia mažiau kaip 35%. Vartojant Ranexa reikia riboti atorvastatino dozę ir tinkamai stebėti paciento būklę.

Ranexa vartojantiems pacientams gali būti įvertintas ir kitų statinų, metabolizuojamų fermento CYP3A4 (pvz., lovastatino), dozės ribojimas.

Takrolimuzas, ciklosporinas, sirolimuzas, everolimuzas: pacientams, vartojantiems ranolaziną, pastebėta padidėjusi kraujo plazmoje takrolimuzo, kuris metabolizuojamas veikiant CYP3A4 fermentui, koncentracija. Vartojant kartu Ranexa ir takrolimuzą rekomenduojama kontroliuoti takrolimuzo koncentraciją kraujo plazmoje ir atitinkamai koreguoti takrolimuzo dozę. Tai taip pat rekomenduojama vartojant kitų, siauro terapinio intervalo grupės darinių, metabolizuojamų veikiant CYP3A4 fermentui (pvz. ciklosporino, sirolimuzo, everolimuzo).

Vaistai, kurie transportuojami veikiant organinių katijonų pernašai 2 (angl.: *Organic Cation Transporter-2, OCT2*). Vartojant Ranexa po 500 mg ir 1000 mg dozę 2 kartus per parą II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujo plazmoje metformino ekspozicija (vartojant po 1000 mg 2 kartus per parą) padidėja atitinkamai 1,4 ir 1,8 karto. Panašiai gali pasikeisti ir kitų OCT2 substratų ekspozicija, įskaitant (bet neapsiribojant) pindololį ir varenikliną.

Yra teorinė rizika, kad ranolazino vartojimas kartu su kitais QTc intervalą ilginančiais vaistais gali sukelti farmakodinaminę sąveiką ir padidinti skilvelių aritmijos riziką. Tokie vaistai yra kai kurie antihistamininiai preparatai (pvz., terfenadinas, astemizolas, mizolastinas), kai kurie antiaritminiai vaistai (pvz., chinidinas, dizopiramidas, prokainamidas), eritromicinas ir tricikliai antidepresantai (pvz., imipraminas, doksepinas, amitriptilinas).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas. Duomenų apie ranolazino vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai, atlikti su gyvūnais, parodė toksinį poveikį embrionui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Ranexa nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas. Nėra žinoma ar ranolazinas yra išskiriamas su motinos pienu. Turimi farmakodinaminiai / toksikologiniai duomenys su žiurkių patelėmis parodė, kad ranolazino išsiskiria į pieną (išsamesnę informaciją žr. 5.3 skyriuje). Negalima atmesti rizikos žindomam kūdikiui. Ranexa negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas. Su gyvūnais atlikti reprodukcijos tyrimai neigiamo poveikio vaisingumui nenustatė (žr. 5.3 skyrių). Ranolazino poveikis žmonių vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ranexa poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Ranexa gali sukelti galvos svaigimą, neryškų matymą, diplopiją, konfūziją, koordinacijos sutrikimą ir haliucinacijas (žr. 4.8 skyrių), tai gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pacientams vartojantiems Ranexa pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis paprastai yra lengvas arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai išsivysto per pirmąsias dvi gydymo savaites. Šis poveikis buvo nustatytas 3 fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame iš viso dalyvavo 1030 lėtine krūtinės angina sergantys pacientai, gydyti Ranexa.

Nepageidaujami reiškiniai, susiję su gydymu, pateikti toliau, suskirstyti pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažniai apibūdinami kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni: anoreksija, sumažėjęs apetitas, dehidracija.

Reti: hiponatremija.

Psichikos sutrikimai

Nedažni: nerimas, nemiga, sumišimas, haliucinacijos.

Reti: dezorientacija.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas, galvos skausmas.

Nedažni: mieguistumas, alpimas, hiposteziija, somnolencija, tremoras, posturalinis svaigulys, paresteziija.

Reti: amnezija, sąmonės lygio slopinimas, sąmonės praradimas, koordinacijos, eisenos, uoslės sutrikimas.

Nežinomi: miokloniniai traukuliai.

Akių sutrikimai

Nedažni: neryškus matymas, regėjimo sutrikimas, vaizdo dvejinimasis.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Nedažni: galvos svaigimas, spengimas.

Reti: klausos pablogėjimas.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: karščio pylimas, hipotenzija.

Reti: galūnių šalimas, ortostatinė hipotenzija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: dusulys, kosulys, kraujavimas iš nosies.

Reti: gerklės užgulimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: vidurių užkietėjimas, vėmimas, pykinimas.

Nedažni: pilvo skausmas, burnos sausumas, virškinimo sutrikimas, dujų kaupimasis, nemalonūs pojūčiai skrandyje,.

Reti: pankreatitas, erozinis duodenitas, burnos hipostezija.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: niežulys, gausus prakaitavimas.

Reti: angioedema, alerginis dermatitas, dilgėlinė, šaltas prakaitas, bėrimas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: galūnių skausmas, mėšlungis, sąnarių patinimas, raumenų silpnumas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: dizurija, hematurija, chromaturija.

Reti: ūminis inkstų nepakankamumas, šlapimo susilaikymas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti: erekcijos sutrikimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: astenija.

Nedažni: nuovargis, periferinė edema.

Tyrimai

Nedažni: padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, pailgėjęs koreguotas QT intervalas elektrokardiogramoje, padidėjęs trombocitų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, sumažėjęs svoris.

Reti: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Bendrai, nepageidaujami reiškiniai buvo tokie pat kaip MERLIN-TIMI 36 tyrimo metu. Ilgalaikio tyrimo metu taip pat buvo nustatyta, kad ūminio inkstų nepakankamumo dažnis yra mažesnis nei 1% placebo ir ranolazino pacientų grupėse. Įvertinus pacientus, kurie gali turėti didesnę riziką nepageidaujamiems reiškiniais, juos gydant kitais antiangininiais vaistais, pavyzdžiui, pacientus sergančius diabetu, I ir II klasės širdies nepakankamumu arba obstrukcine plaučių liga, nustatyta, kad šios būklės nebuvo susijusios su kliniškai reikšmingais nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo dažnio padidėjimais.

RIVER-PCI klinikinio tyrimo metu pastebėta, kad ranolazinu gydytiems pacientams dažniau pasireiškė nepageidaujamo poveikio reiškiniai (žr. 5.1 skyrių), kuomet pacientams po nepilnos revaskuliarizacijos atlikus perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI) maždaug 70 savaičių laikotarpyje buvo duodama ranolazino iki 1000 mg du kartus per parą arba placebo. Šio tyrimo metu dažniau pranešama apie stazinį širdies nepakankamumą ranolazina vartojusių tiriamųjų grupėje (2,2% palyginti su 1,0% placebo grupėje). Taip pat 1000 mg ranolazino du kartus per parą gydytiems pacientams žymiai dažniau pasireiškė praeinantis smegenų išemijos priepuolis palyginti su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 1,0% ir 0,2%). Tačiau insulto dažnumas buvo panašus abiejose grupėse (ranolazino grupėje 1,7%, placebo grupėje 1,5%).

Senyvo amžiaus, sergantys inkstų veiklos sutrikimu ir mažo svorio pacientai: Paprastai nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė senyvo amžiaus pacientams ir pacientams su sutrikusia inkstų funkcija, tačiau šiuose pogrupiuose stebėtų reiškinų pobūdis panašus į bendros

populiacijos. Iš dažniausiai minėtų, šie reiškiniai dažniau pasireiškėdavo vartojant Ranexa (dažniai, koreguoti placebo) senyvo amžiaus (≥ 75 metų) nei jaunesnio (< 75 metų) amžiaus pacientams: vidurių užkietėjimas (8% palyginti su 5%), pykinimas (6% palyginti su 3%), hipotenzija (5% palyginti su 1%) ir vėmimas (4% palyginti su 1%).

Pacientus su lengvu ar vidutiniu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas $\geq 30 - 80$ ml/min) lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 80 ml/min), dažniausiai minėti reiškiniai ir dažniai, koreguoti placebo, buvo: vidurių užkietėjimas (8% palyginti su 4%), galvos svaigimas (7% palyginti su 5%) ir pykinimas (4% palyginti su 2%).

Bendrai, nepageidaujamų reiškinių mažo svorio pacientams (≤ 60 kg) pobūdis ir dažnis buvo panašus į didesnio svorio pacientų (> 60 kg), tačiau labiausiai paplitusių nepageidaujamų reiškinių dažniai, koreguoti placebo, buvo didesni mažo svorio pacientų, nei sunkesnių pacientų tarpe: pykinimas (14% palyginti su 2%), vėmimas (6% palyginti su 1%) ir hipotenzija (4% palyginti su 2%).

Laboratoriniai duomenys: Sveikiems asmenims ir pacientams, gydytiems Ranexa, buvo nustatyti nedideli, kliniškai nereikšmingi, grįžtami serumo kreatinino kiekio padidėjimai. Su šiais reiškiniais susijusio inkstų toksinio poveikio nebuvo. Inkstų funkcijos tyrimas sveikiems savanoriams parodė kreatinino klirensą sumažėjimą, nesant glomerulų filtracijos greičio pakitimų, susijusių su inkstų tubulinės kreatinino sekrecijos slopinimu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Per burną vartojamos didelės dozės toleravimo tyrime su krūtinės angina sergančiais pacientais, priklausomai nuo dozės didėjo galvos svaigimo, pykinimo ir vėmimo dažnis. Be šių nepageidaujamų reiškinių, intraveninio perdozavimo tyrime su sveikais savanoriais stebėtas dvejinimasis akyse, mieguistumas ir alpimas. Perdozavimo atveju pacientas turi būti atidžiai stebimas bei jam taikomas simptominis ir palaikantis gydymas.

Apytiksliai 62% ranolazino susijungia su plazmos baltymais ir dėl to mažai tikėtinas visiškas jo pašalinimas dializės būdu.

Po patekimo į rinką buvo pranešimų apie tyčinį perdozavimą vien tik Ranexa arba kartu su kitais vaistiniais preparatais, su mirtina baigtimi.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Kiti kardiologiniai preparatai, ATC kodas: C01EB18

Veikimo mechanizmas: Ranolazino veikimo mechanizmas didžiąja dalimi nėra žinomas. Ranolazinas gali turėti antiangininį poveikį, slopindamas vėlyvąją natrio srovę širdies ląstelėse. Tai sumažina natrio kaupimąsi ląstelėje ir to pasekoje sumažėja kalcio perkrova ląstelėje. Manoma, kad slopindamas vėlyvąją natrio srovę, ranolazinas mažina šį intraląstelinį jonų disbalansą išemijos metu. Manoma, kad šis kalcio perkrovos sumažinimas pagerina miokardo atsipalaidavimą ir taip mažina kairiojo skilvelio sustandėjimą diastolės metu. Klinikiškai vėlyvosios natrio srovės slopinimas ranolazinu patvirtintas atvirame 5 pacientų, sergančių ilgo QT sindromu (LQT3 turintys SCN5A Δ KPQ geno mutaciją), tyrime žymiai sutrumpėjusiu QTc intervalu ir diastolinio atsipalaidavimo pagerėjimu.

Šie poveikiai nepriklauso nuo širdies susitraukimų dažnio, kraujospūdžio ir vazodilatacijos pokyčių.

Farmakodinaminis poveikis

Hemodinaminis poveikis: Pacientams, gydytiems vien tik ranolazinu arba derinyje su kitais antiangininiais preparatais, kontroliuojamuose tyimuose buvo nustatytas minimalus vidutinio širdies susitraukimų dažnio (< 2 kartų per minutę) ir vidutinio sistolinio kraujospūdžio (< 3 mm Hg) sumažėjimas.

Elektrokardiografiniai pokyčiai: Pacientams, gydytiems Ranexa, buvo stebėtas, nuo dozės ir koncentracijos plazmoje priklausomas, QTc intervalo pailgėjimas (apie 6 ms, vartojant 1000 mg du kartus per parą), T bangos amplitudės sumažėjimas ir kai kuriais atvejais vagota T banga. Manoma, kad šis ranolazino poveikis paviršinei elektrokardiogramai pasireiškia dėl greitai išsilyginančios kalio srovės slopinimo, kuris prailgina skilvelių veikimo potencialą, ir dėl vėlyvosios natrio srovės slopinimo, kuris sutrumpina skilvelių veikimo potencialą. 1308 pacientų ir sveikų savanorių populiacijos sudėtinų duomenų analizė parodė vidutinį QTc pailgėjimą 2,4 ms nuo pradinio taško, esant 1000 ng/ml ranolazino koncentracijai plazmoje. Šis rezultatas atitinka duomenis iš patvirtinamųjų klinikinių tyrimų, kurių metu vartojant 500 ir 750 mg du kartus per parą QTcF (Fridericia korekcija) nuo pradinio taško vidutiniškai pakito atitinkamai 1,9 ir 4,9 ms. Pokytis buvo didesnis pacientams su kliniškai reikšmingu kepenų funkcijos sutrikimu.

Didelės apimties 6560 pacientų, su NKA ir MI/-/ST ŪKS, išeičių tyrime (MERLIN-TIMI 36), lyginant mirties dėl visų priežasčių riziką (santykinė rizika ranolazino: placebo 0,99), staigios kardialinės mirties (santykinė rizika ranolazino: placebo 0,87) ar patvirtintų simptominių aritmijų (3,0% palyginti su 3,1%) dažnį, skirtumo tarp Ranexa ir placebo nenustatyta.

Remiantis 7 dienų trukmės Holterio monitoravimu MERLIN-TIMI 36 tyrime, 3162 Ranexa gydytiems pacientams proaritmio poveikio nestebėta. Aritmijų dažnis buvo reikšmingai mažesnis pacientų, gydytų Ranexa (80%), nei placebo (87%), įskaitant skilvelinę tachikardiją ≥ 8 susitraukimų (5% palyginti su 8%).

Klinikinis efektyvumas ir saugumas: Klinikiniai tyrimai parodė, kad Ranexa efektyvus ir saugus, gydant pacientus, sergančius lėtine krūtinės angina, skiriant tik šį vaistą ar kai kitų antiangininį vaistinių preparatų nauda buvo suboptimali.

Patvirtinamojo tyrimo CARISA metu Ranexa buvo skiriamas kartu su atenololiu 50 mg vieną kartą per parą, amlodipinu 5 mg vieną kartą per parą arba diltiazemu 180 mg vieną kartą per parą. Aštuoni šimtai dvidešimt trys pacientai (23% moterų) buvo atsitiktinai paskirstyti ir gydyti 12 savaičių Ranexa po 750 mg, 1000 mg du kartus per parą arba placebo. Ranexa buvo veiksmingesnis nei placebo prailginant fizinio krūvio laiką, esant abiejų dozių mažiausiai koncentracijai plazmoje 12 savaičių, kuomet jis buvo vartojamas kaip papildomas gydymas. Tačiau skirtumo tarp fizinio krūvio laiko, lyginant dvi dozes, nestebėta (24 sekundės lyginant su placebo; $p \leq 0,03$).

Vartojant Ranexa reikšmingai sumažėjo krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę ir trumpalaikio veikimo nitroglicerino suvartojimas lyginant su placebo. Gydymo metu neišsivystė tolerancija ranolazinui ir staigiai nutraukus gydymą nebuvo stebėtas krūtinės anginos priepuolių padažnėjimas. Fizinio krūvio laikas moterims pailgėjo apie 33% laiko, pailgėjusio vyrams, vartojant 1000 mg dozę du kartus per parą. Tačiau krūtinės anginos priepuolių ir nitroglicerino vartojimo dažnio sumažėjimas vyrams ir moterims buvo panašus. Kadangi šalutinis poveikis priklauso nuo dozės, o veiksmingumas vartojant 750 ir 1000 mg du kartus per parą yra vienodas, maksimali rekomenduojama dozė yra 750 mg du kartus per parą.

Antrojo tyrimo ERICA metu Ranexa buvo skiriamas kartu su 10 mg amlodipino, skiriamo vieną kartą per parą (didžiausia nurodoma dozė). Penki šimtai šešiasdešimt penki pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti į dvi grupes: vieni 1 savaitę buvo gydomi pradine 500 mg Ranexa doze du kartus per parą, kiti – placebo, toliau vieni buvo gydomi 1000 mg Ranexa du kartus per parą, kiti – arba placebo ir kartu buvo skiriamas gydymas 10 mg amlodipino vieną kartą per parą. Be to, 45% tiriamųjų gavo ilgai

veikiančių nitratų. Vartojant Ranexa reikšmingai sumažėjo krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę ($p = 0,028$) ir trumpalaikio veikimo nitroglicerino suvartojimas ($p = 0,014$) lyginant su placebo. Tiek vidutinis krūtinės anginos priepuolių skaičius per savaitę, tiek nitroglicerino tablečių suvartojimas sumažėjo maždaug po vieną per savaitę.

Pagrindiniame dozės nustatymo tyrime, MARISA, ranolazinas buvo vartojamas kaip monoterapija. Šimtas devyniasdešimt vienas pacientas buvo atsitiktinai paskirstyti ir vieni gydyti Ranexa 500 mg du kartus per parą, 1000 mg du kartus per parą, 1500 mg du kartus per parą, kiti – placebo, po 1 savaitę kryžminiu metodu. Ranexa buvo reikšmingai pranašesnis nei placebo prailginant fizinio krūvio laiką, laiką iki stenokardijos ir laiką iki ST segmento nusileidimo 1 mm, visame tirtame dozės intervale su stebėtu dozės – atsako santykiu. Fizinio krūvio laiko pailgėjimas, rodantis su doze susijusį atsaką, buvo statistiškai reikšmingas lyginant su placebo visoms trims ranolazino dozėms nuo 24 sekundžių vartojant 500 mg du kartus per parą iki 46 sekundžių vartojant 1500 mg du kartus per parą. Šiame tyrime fizinio krūvio laikas buvo ilgiausias 1500 mg grupėje, tačiau pasireiškė neproporcingai didelis šalutinio poveikio padažnėjimas ir 1500 mg dozė toliau nebuvo tirta.

Didelės apimties 6560 pacientų, su NKA ir MI/-/ST ŪKS, išeičių tyrime (MERLIN-TIMI 36), lyginant mirties nuo visų priežasčių riziką (santykinė rizika ranolazino:placebu 0,99), staigios kardialinės mirties (santykinė rizika ranolazino:placebu 0,87) ar patvirtintų simptominių aritmijų (3,0% palyginti su 3,1%) dažnį, skirtumo tarp Ranexa ir placebo nenustatyta, kai buvo papildytas standartinis medikamentinis gydymas (įskaitant gydymą beta adrenoblokatoriais, kalcio kanalų blokatoriais, nitratais, trombocitų agregaciją slopinančiais preparatais, lipidų koncentraciją mažinančiais preparatais ir AKF inhibitoriais). Maždaug pusė MERLIN-TIMI 36 pacientų anamnezėje buvo sirgę krūtinės angina. Rezultatai parodė, kad fizinio krūvio laikas ranolaziną vartojantiems pacientams buvo 31 sekunde ilgesnis nei gydytiems placebo pacientams ($p = 0,002$). Seattle krūtinės anginos apklausa parodė reikšmingą poveikį keliais aspektais, įskaitant krūtinės anginos dažnį ($p < 0,001$), lyginant su placebo gydytais pacientais.

Į kontroliuojamus klinikinius tyrimus įtraukta tik maža dalis ne baltaodžių pacientų, todėl negalima daryti išvadų apie veiksmingumą ir saugumą ne baltaodžiams.

Trečios fazės dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo reiškinio pasireiškimo įrodymais pagrįsto klinikinio tyrimo (RIVER-PCI) metu dalyvavo 2604 pacientai, kurių amžius buvo ≥ 18 metų, kurie sirgo lėtine krūtinės angina ir buvo patyrę nepilną revaskuliarizaciją po perkutaninės koronarinės intervencijos (PKI). Šiems pacientams dozė buvo didinama iki 1000 mg du kartus per parą (dabartinėje preparato charakteristikų santraukoje (PCS) dozė nepatvirtinta). Pirminės vertinamosios baigties atžvilgiu (laikas iki pirmojo su išemija susijusios revaskuliarizacijos pasireiškimo arba su išemija susijusios hospitalizacijos be revaskuliarizacijos) reikšmingo skirtumo tarp vartojusių ranolaziną (26,2%) ir placebo (28,3%) nebuvo; rizikos santykis 0,95, 95%PI 0,82-1,10, $p = 0,48$. Visų mirties priežasčių rizika, mirtis dėl kardiovaskulinių sutrikimų arba dėl reikšmingų širdies-kraujagyslių nepageidaujamų reiškinų (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) ir hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo dažnis abiejose pacientų grupėse buvo panašus; tačiau ≥ 75 metų amžiaus pacientų grupėje MACE pasitaikė dažniau gydytų ranolazinu negu vartojusių placebo (atitinkamai 17,0% ir 11,3%); be to ≥ 75 metų amžiaus pacientų grupėje padidėjo visų mirties priežasčių skaičius (9,2% palyginti su 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus Ranexa, didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) yra paprastai stebima tarp 2 ir 6 valandų. Pastovi koncentracija dažniausiai pasiekama per 3 dienas, vaistą dozuojant du kartus per parą.

Absorbcija: Vidutinis absoliutus ranolazino biologinis pasisavinimas, išgėrus greito atpalaidavimo ranolazino tablečių, siekė 35% – 50% su dideliu svyravimu tarp individų. Ranexa poveikis didėja daugiau nei proporcingai dozei. Didinant dozę nuo 500 mg iki 1000 mg du kartus per parą, esant pastoviais koncentracijai AUC padidėjo nuo 2,5 iki 3 kartų. Farmakokinetiniame sveikų savanorių tyrime, pastovios koncentracijos C_{max} vidutiniškai apytiksliai buvo 1770 (SD 1040) ng/ml ir esant

pastoviai koncentracijai AUC_{0-12} buvo vidutiniškai 13 700 (SD 8290) ng x h/ml pavartojus 500 mg dozes du kartus per parą. Maistas neveikia ranolazino absorbcijos greičio ir apimties.

Pasiskirstymas: Vidutiniškai 62% ranolazino yra sujungama su plazmos baltymais, daugiausia su alfa-1 rūgštiniais glikoproteinais ir silpnai su albuminais. Vidutinis pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}) yra apytiksliai 180 l.

Eliminacija: Ranolazinas daugiausia eliminuojamas jį metabolizuojant. Mažiau nei 5% dozės yra išskiriama nepakitusio su šlapimu ir išmatomis. Sveikiems asmenims išgėrus vieną 500 mg [^{14}C]-ranolazino dozę, 73% radioaktyvumo buvo nustatyta šlapime ir 25% - išmatose.

Ranolazino klirensas priklauso nuo dozės, mažėjantis dozei didėjant. Pusinės eliminacijos laikas, suleidus vaistą į veną, yra apytiksliai 2 – 3 valandos. Galutinis pusperiodis, esant pastoviai koncentracijai, ranolazino skyrus per burną, yra apytiksliai 7 valandos, taip yra dėl absorbcijos greičio apribotos eliminacijos.

Biotransformacija: Ranolazinas yra greitai ir dideliu mastu metabolizuojamas. Sveikiems jauniems suaugusiems asmenims ranolazinas atsakingas už apytiksliai 13% radioaktyvumo plazmoje po vienos išgertos 500 mg [^{14}C]-ranolazino dozės. Daug metabolitų buvo nustatyti žmogaus plazmoje (47 metabolitai), šlapime (> 100 metabolitų) ir išmatose (25 metabolitai). Yra nustatyta keturiolika pirminių biotransformacijos būdų, iš kurių svarbiausi yra O-demetilimas ir N-dealkilimas. *In vitro* tyrimai, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad ranolazinas yra daugiausia metabolizuojamas CYP3A4, bet taip pat ir CYP2D6. Vartojant 500 mg dozę du kartus per parą, AUC buvo 62% didesnis pacientams, kurių CYP2D6 aktyvumas sumažėjęs (prastas metabolizmas, PM), nei asmenims, kurių CYP2D6 gebėjimas metabolizuoti didelis (ekstensyvus metabolizmas, EM). Atitinkamai, vartojant 1000 mg dozę du kartus per parą, skirtumas buvo 25%.

Specifinės populiacijos:

Įvairių veiksnių įtaka ranolazino farmakokinetikai buvo tiriama populiacijos farmakokinetiniame tyrime su 928 krūtinės krūtinės angina sergančiais pacientais ir sveikais asmenimis.

Lyties poveikis: Lytis kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetiniams rodikliams neturėjo.

Senyvo amžiaus pacientai: Amžius, kaip atskiras veiksnys, kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetiniams rodikliams neturėjo. Tačiau dėl su amžiumi susijusio inkstų funkcijos sumažėjimo, vyresnio amžiaus pacientams galima padidėjusi ranolazino ekspozicija.

Kūno svoris: Lyginant su 70 kg sveriančiais, 40 kg sveriančių asmenų ekspozicija buvo 1,4 karto didesnė.

SŠN: Nustatyta, kad esant III ir IV NYHA klasės SŠN, plazmos koncentracijos buvo maždaug 1,3 kartus didesnės.

Inkstų funkcijos sutrikimas: Inkstų funkcijos įtaką ranolazino farmakokinetikai vertinančiame tyrime pacientų, su lengvu, vidutiniu ir sunkiu inkstų nepakankamumu ranolazino AUC buvo 1,7 – 2 kartus didesnis nei pacientų, su normalia inkstų funkcija. AUC labai skyrėsi tarp atskirų individų su inkstų funkcijos sutrikimu. Sumažėjus inkstų funkcijai, padidėjo metabolitų AUC. Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo sunkus, farmakologiškai aktyvaus ranolazino metabolito AUC padidėjo 5 kartus.

Analizuojant populiacijos farmakokinetiką, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai (kreatinino klirensas 40 ml/min), nustatyta 1,2 kartus padidėjusi ranolazino ekspozicija. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi smarkiai (kreatinino klirensas 10 – 30 ml/min), nustatyta 1,3 – 1,8 kartus padidėjusi ranolazino ekspozicija.

Dializės įtaka ranolazino farmakokinetikai nustatyta nebuvo.

Kepenų funkcijos sutrikimas: Ranolazino farmakokinetika buvo vertinama pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai ar vidutiniškai sutrikusi. Nėra duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu. Ranolazino AUC pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi nesmarkiai, , nebuvo paveiktas, tačiau pacientams, sergantiems vidutiniu kepenų funkcijos sutrikimu, padidėjo 1,8 karto. Šiems pacientams QT pailgėjimas buvo labiau išreikštas.

Vaikų populiacija. Vaikams (< 18 metų), ranolazino farmakokinetiniai parametrai nebuvo tiriami.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nepageidaujamos reakcijos, kurios klinikiniuose tyrimuose nebuvo stebėtos, tačiau buvo nustatytos gyvūnams, esant panašiai į klinikinę ekspozicijai, buvo tokios: esant maždaug 3 kartus didesnei nei rekomenduojama didžiausia klinikinė dozė koncentracijai, ranolazinas sąlygojo žiurkių ir šunų traukulius ir padidėjusį mirtingumą.

Lėtinio toksiškumo žiurkėms tyrimas parodė, kad gydymas buvo susijęs su pakitimais antinksčiuose, skiriant nežymiai didesnes dozes nei pacientams taikomos klinikinės dozės. Šis poveikis yra susijęs su padidėjusiu cholesterolio kiekiu plazmoje. Žmonėms nebuvo stebėta panašių pakitimų. Poveikio žmonių adrenokortikalinei sistemai nebuvo stebėta.

Ilgalaikiuose karcinogeniškumo tyrimuose skiriant ranolazino iki 50 mg/kg/parą (150 mg/m²/parą) pelėms ir 150 mg/kg/parą (900 mg/m²/parą) žiurkėms, nebuvo stebėta kokių nors auglių atvejų dažnio reikšmingo padidėjimo. Šios dozės atitinka 0,1 ir 0,8 maksimalios rekomenduojamos 2 gramų žmonių dozės, skiriamos mg/m² pagrindu ir rodo šių rūšių didžiausias toleruojamas dozes.

Žiurkių patinams ir patelėms sugirdžius ranolazino dozes, sukeliančias sisteminę ekspoziciją (AUC), kuri atitinkamai 3,6 arba 6,6 karto viršija žmonėms tikėtiną ekspoziciją, poveikio vaisingumui nesukėlė.

Toksinio poveikio vaisiui ir embrionui tyrimai atlikti su žiurkėmis ir triušiais: triušių vaisių organizme jokio poveikio nepasireiškė, kai patelių kraujo plazmoje ranolazino ekspozicija (AUC) buvo panaši į žmonėms tikėtiną ekspoziciją. Tyrimais su žiurkėmis nustatyta, kad poveikio vaisiui nėra, kai jų kraujyje ekspozicija (AUC) yra 2 kartus didesnė negu žmonėms tikėtina ekspozicija bei nustatytas žiurkių vaisiaus svorio sumažėjimas ir lėtesnis kaulėjimas tais atvejais, kai patelių kraujyje ekspozicija buvo 7,5 karto didesnė už žmonėms nustatytą ekspoziciją. Jauniklių postnatalinis žuvimas nebuvo užregistruotas tais atvejais, kai juos žindančių žiurkių patelių kraujyje ekspozicija buvo 1,3 karto didesnė negu žmonėms tikėtina ekspozicija, kartu įrodant, kad ranolazinas išsiskiria į žiurkių pieną. Duodant žiurkių patelėms dozes, kurios sukelia žmonėms panašias ekspozicijas, nepageidaujamo poveikio jų jaunikliams nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Visų ranolazino pailginto atpalaidavimo tablečių pagalbinių medžiagų:

Karnaubo vaškas

Hipromeliozė

Magnio stearatas

Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimeras

Mikrokristalinė celiuliozė

Natrio hidroksidas

Titano dioksidas

Papildomos 750 mg tablečių pagalbinių medžiagų:

Glicerolio triacetatas

Laktozė monohidratas
Briliantinis mėlynasis FCF (E133) ir tartrazinas (E102)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

Lizdinė plokštelė: 5 metai

Buteliukas: 4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, po 15 ar 20 tablečių lizdinėje plokštelėje. Kiekvienoje dėžutėje yra 2, 3 arba 5 lizdinės plokštelės (30, 60, arba 100 tablečių) arba vienas DTPE buteliukas su 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/462/005 60 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

EU/1/08/462/006 60 tablečių buteliuke

EU/1/08/462/011 30 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

EU/1/08/462/012 100 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2008 m. liepos 9 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. kovo 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

arba

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vokietija

Su pakuote pateikiamame vaistinio preparato pakuotės lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais..

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas teikiamas kas trejus metus.

Kai sutampa periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo ir atnaujinto rizikos plano teikimo datos, jie pateikiami kartu.

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė su lizdinėmis plokštelėmis arba kartono dėžutė su DTPE buteliuku ir buteliuko etikete.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 375 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
ranolazinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 375 mg ranolazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
100 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Nuryti visą. Negalima kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/462/001 60 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje
EU/1/08/462/002 60 tablečių buteliuke
EU/1/08/462/007 30 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje
EU/1/08/462/008 100 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ranexa 375 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PVC/PVDC/aluminio folijos lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 375 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
ranolazinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Menarini International O. L. S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės/mėnulio simboliai

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė su lizdinėmis plokštelėmis arba kartono dėžutė su DTPE buteliuku ir buteliuko etikete.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
ranolazinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 500 mg ranolazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
100 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Nuryti visą. Negalima kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/462/003 60 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje
EU/1/08/462/004 60 tablečių buteliuke
EU/1/08/462/009 30 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje
EU/1/08/462/010 100 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ranexa 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PVC/PVDC/aliuminio folijos lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
ranolazinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Menarini International O. L. S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės/mėnulio simboliai

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė su lizdinėmis plokštelėmis arba kartono dėžutė su DTPE buteliuku ir buteliuko etikete.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
ranolazinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 750 mg ranolazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra dažiklio E102 ir laktozės, išsamesnę informaciją rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
100 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Nuryti visą. Negalima kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/462/005 60 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje
EU/1/08/462/006 60 tablečių buteliuke
EU/1/08/462/011 30 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje
EU/1/08/462/012 100 tablečių lizdinių plokštelių pakuotėje

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ranexa 750 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PVC/PVDC/aluminio folijos lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ranexa 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
ranolazinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Menarini International O. L. S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės/mėnulio simboliai

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ranexa 375 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Ranexa 500 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Ranexa 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

ranolazinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ranexa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ranexa
3. Kaip vartoti Ranexa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ranexa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra RANEXA ir kam jis vartojamas

Ranexa yra vaistas, vartojamas kartu su kitais vaistais krūtinės anginai, tai yra krūtinės skausmui ar nemaloniems pojūčiams, kuriuos jaučiate bet kurioje viršutinėje Jūsų kūno dalyje, tarp kaklo ir viršutinės pilvo dalies, dažnai atsirandantiems dėl fizinio krūvio arba per didelės įtampos, gydyti.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jūsų sveikata nepagerėjo arba jaučiatės blogiau.

2. Kas žinotina prieš vartojant RANEXA

Ranexa vartoti negalima

- jeigu yra alergija ranolazinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate sunkiu inkstų veiklos sutrikimu.
- jeigu sergate vidutiniu ar sunkiu kepenų veiklos sutrikimu.
- jeigu vartojate tam tikrus vaistus, skirtus gydyti bakterinę infekciją (klaritromiciną, telitromiciną), grybelinę infekciją (itrakonazolą, ketokonazolą, vorikonazolą, pozakonazolą), ŽIV infekciją (proteazių inhibitorius), depresiją (nefazodoną) arba širdies ritmo sutrikimus (pvz., kvinidiną, dofetilidą ar sotalolį).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Ranexa, pasitarkite su gydytoju,

- jeigu sergate lengvu ar vidutiniu inkstų veiklos sutrikimu;
- jeigu sergate lengvu kepenų veiklos sutrikimu;
- jeigu Jums kada buvo užrašyta pakitusi elektrokardiograma (EKG);
- jeigu esate senyvo amžiaus;
- jeigu Jūsų svoris mažas (60 kg ar mažesnis);
- jeigu sergate širdies nepakankamumu.

Gydytojas gali nutarti Jums skirti mažesnę dozę ar imtis kitų atsargumo priemonių, jeigu Jums tinka bet kuri iš aukščiau išvardytų aplinkybių.

Kiti vaistai ir Ranexa

Jeigu vartojate Ranexa, nevartokite šių vaistų:

- tam tikrų vaistų, skirtų gydyti bakterinę infekciją (klaritromicino, telitromicino), grybelinę infekciją (itrakonazolo, ketokonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo), ŽIV infekciją (proteazių inhibitorių), depresiją (nefazodono) arba širdies ritmo sutrikimus (pvz., kvinidino, dofetilido ar sotalolio).

Prieš vartojant Ranexa pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- tam tikrus vaistus, skirtus gydyti bakterinę (eritromicinas) arba grybelinę infekciją (flukanazolą), skirtus apsaugoti nuo transplantuoto organo atmetimo reakcijos (ciklosopriną), arba tabletes nuo širdies ligos, pvz., diltiazemą ar verapamilį. Šie vaistai gali sąlygoti Ranexa šalutinio poveikio, pvz., galvos svaigimo, pykinimo ar vėmimo padidėjimą (žr. 4 skyrių). Gydytojas gali nuspręsti skirti Jums mažesnę dozę.
- vaistus epilepsijai ar kitam neurologiniam sutrikimui gydyti (pvz., fenitoiną, karbamazepiną ar fenobarbitalį), rifampiciną infekcijai (pvz., tuberkuliozei) gydyti arba vaistinio augalo paprastosios jonažolės preparatą, nes šie vaistai gali sumažinti Ranexa veiksmingumą.
- vaistus širdies ligoms gydyti, kurių sudėtyje yra digoksino arba metoprololio, kadangi Ranexa vartojimo metu gydytojui gali prireikti pakeisti jų dozę.
- tam tikrus vaistus, skirtus gydyti alergiją (pvz., terfenadiną, astemizolą, mizolastiną), širdies ritmo sutrikimus (pvz., dizopiramidą, prokainamidą) ir depresiją (pvz., imipraminą, doksepiną, amitriptiliną), kadangi šie vaistai gali paveikti Jūsų EKG.
- tam tikrus vaistus, skirtus gydyti depresiją (bupropioną), psichozę, ŽIV infekciją (efavirenzą) arba vėžį (ciklofosfamidą).
- tam tikrus vaistus, skirtus padidėjusiai cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti (pvz.: simvastatiną, lovastatiną, atorvastatiną). Šie vaistai gali sukelti raumenų skausmą ir pažeidimą. Jums vartojant Ranexa gydytojas gali nuspręsti pakeisti šių vaistų dozę.
- tam tikrus vaistus, vartojamus apsaugai nuo persodinto organo atmetimo (pvz., takrolimužą, ciklosporiną, sirolimužą, everolimužą), nes Jūsų gydytojas gali nuspręsti pakeisti jų dozę, kai kartu vartojate Ranexa.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ranexa vartojimas su maistu ir gėrimais

Ranexa galima vartoti su maistu ar be jo. Gydymo Ranexa metu negalima gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas

Jei esate nėščia, Ranexa vartoti negalima, nebent Jūsų gydytojas nurodė kitaip.

Žindymo laikotarpis

Jeigu žindote, Ranexa vartoti negalima. Jeigu žindote, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ranexa poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pasitarkite su gydytoju dėl vairavimo ir mechanizmų valdymo.

Ranexa gali sukelti šalutinį poveikį – galvos svaigimą (dažnai), neryškų matymą (nedažnai), minčių susipainiojimo būseną (nedažnai), haliucinacijas (nedažnai), daiktų dvejinimąsi (nedažnai), koordinacijos sutrikimą (retai) tai gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu pajutote šiuos simptomus, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol jie visiškai nepraeis.

Ranexa 750 mg pailginto atpalaidavimo tablečių sudėtyje yra azodažiklio E102. Šis dažiklis gali sukelti alerginių reakcijų.

Ranexa 750 mg pailginto atpalaidavimo tabletėse yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto vienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti RANEXA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nurykite visą tabletę užgerdami vandeniu. Nesmulkinkite, nečiulpkite ir nekramtykite tabletės, bei nelaužkite jų per pusę, kadangi tai gali paveikti vaisto atpalaidavimą iš tabletės į Jūsų organizmą.

Pradinė dozė suaugusiems yra viena 375 mg tabletė du kartus per dieną. Po 2–4 savaikių jūsų gydytojas gali padidinti dozę, kad būtų pasiektas reikalingas poveikis. Didžiausia Ranexa dozė yra 750 mg du kartus per parą.

Svarbu pranešti gydytojui, jei pajutote šalutinį poveikį – galvos svaigimą, pykinimą ar vėmimą. Gydytojas gali sumažinti dozę arba, jei to nepakanka, nutraukti gydymą Ranexa.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Ranexa vartoti negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Ranexa dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug Ranexa tablečių arba suvartojote didesnę dozę, nei buvo gydytojo rekomenduota, nedelsiant praneškite apie tai savo gydytojui. Jei negalite susisiekti su savo gydytoju, kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Kartu pasiimkite likusias tabletes, pakuotę ir dėžutę, kad ligoninės personalas galėtų lengvai suprasti, ką jūs išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Ranexa

Jei užmiršote išgerti vaistų dozę, išgerkite ją, kai tik prisimenate, išskyrus tada, kai netoli (mažiau kaip 6 valandos) laikas gerti kitą dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei atsiranda bet kuris iš toliau išvardytų angioedemos simptomų – ši būklė yra reta, tačiau gali būti sunki – nutraukite Ranexa vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją:

- veido, liežuvio ar gerklės patinimas
- rijimo sunkumas
- dilgėlinė arba apsunkintas kvėpavimas

Praneškite gydytojui, jei pajutote dažną šalutinį poveikį – galvos svaigimą, pykinimą ar vėmimą. Gydytojas gali sumažinti dozę arba nutraukti gydymą Ranexa.

Kitas šalutinis poveikis, kurį galite patirti:

Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškia 1–10 asmenų iš 100) yra:

Vidurių užkietėjimas
Galvos svaigimas
Galvos skausmas
Pykinimas, vėmimas
Nuovargio jautimas

Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškia 1–10 asmenų iš 1000) yra:

Jutimo sutrikimas
Nerimas, miego sutrikimas, minčių susipainiojimas, haliucinacijos
Neryškus matymas, regėjimo sutrikimas
Jutimų pokyčiai (lietimo ar skonio), drebulys, nuovargis ar vangumas, mieguistumas ar apsnūdimas, alpimo jausmas ar alpimas, svaigulys atsistojus
Tamsus šlapimas, kraujas šlapime, pasunkėjęs šlapinimasis
Dehidracija (skysčių netekimas)
Kvėpavimo sunkumas, kosulys, kraujavimas iš nosies
Daiktų dvejinimasis
Padidėjęs prakaitavimas, niežulys
Patinimo ar išpurtime jautimas
Karščio pylimas, žemas kraujospūdis
Medžiagos vadinamos kreatininu ar šlapalo kiekio padidėjimas kraujyje, trombocitų ar baltųjų kraujo kūnelių padidėjimas kraujyje, EKG (širdies veiklos užrašymo) pokyčiai
Sąnarių patinimas, galūnių skausmas
Apetito praradimas ir (ar) svorio netekimas
Mėšlungis, raumenų silpnumas
Skambėjimas ausyse ir (ar) svaigimo jausmas
Skrandžio skausmas ar nemalonus pojūtis, virškinimo sutrikimas, burnos sausumas ar vidurių pūtimas

Retas šalutinis poveikis (pasireiškia 1–10 asmenų iš 10 000) yra:

Šlapimo susilaikymas
Nenormalūs laboratoriniai kepenų tyrimai
Ūminis inkstų nepakankamumas
Uoslės pokyčiai, burnos ar lūpų tirpimas, klausos sutrikimas
Šaltas prakaitas, išbėrimas
Sutrikusi koordinacija
Kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus
Sąmonės sutrikimas ar praradimas
Dezorientacija
Rankų ir kojų šalimas
Dilgėlinė, alerginė odos reakcija
Impotencija
Negalėjimas eiti dėl sutrikusios pusiausvyros
Kasos ar žarnų uždegimas
Atminties praradimas
Gerklės užgulimas
Sumažėjęs natrio kiekis kraujyje (hiponatremija), galintis sukelti nuovargį ir sumišimą, raumenų trūkčiojimą, mėšlungį ir komą

Nežinomas šalutinis poveikis (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

Miokloniniai traukuliai

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema*](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti RANEXA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kiekvienos lizdinės tablečių plokštelės, dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ranexa sudėtis

Ranexa veiklioji medžiaga yra ranolazinas. Kiekvienoje tabletėje yra 375 mg, 500 mg, arba 750 mg ranolazino.

Pagalbinės medžiagos yra: hipromeliozė, magnio stearatas, metakrilo rūgšties ir etilakrilato kopolimeras, mikrokristalinė celiuliozė, natrio hidroksidas, titano dioksidas ir karnaubo vaškas.

Priklausomai nuo tabletės stiprumo, jos dangale yra:

375 mg tabletė: makrogolio, polisorbato 80, indigokarmino (E132)

500 mg tabletė: makrogolio, talko, dalinai hidrolizuoto polivinilo alkoholio, raudonojo geležies oksido (E172), geltonojo geležies oksido (E172),

750 mg tabletė: glicerolio triacetato, laktozės monohidrato, briliantinio mėlynojo FCF (E133) ir tartrazino (E102)

Ranexa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ranexa pailginto atpalaidavimo tabletės yra ovalios formos tabletės.

375 mg tabletės yra blyškiai mėlynos ir su įspaudu 375 vienoje pusėje.

500 mg tabletės yra šviesiai oranžinės ir su įspaudu 500 vienoje pusėje.

750 mg tabletės yra blyškiai žalios ir su įspaudu 750 vienoje pusėje.

Ranexa tiekiamas kartono dėžutėse, kuriose yra 30, 60, arba 100 tablečių lizdinėse plokštelėse arba po 60 tablečių plastikiniuose buteliukuose. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

Gamintojas

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Vokietija

arba

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

България
“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 454 0950
Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika
s.r.o.
Tel: +420 267199333

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.oTel: +421 2 544 30 730

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<http://www.ema.europa.eu>.