

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 375 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ranolazină 375 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate de formă ovală, de culoare albastru deschis, gravate pe o parte cu 375.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ranexa este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor calciului).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Ranexa este disponibil sub formă de comprimate cu eliberare prelungită de 375 mg, 500 mg și 750 mg.

Adulți: Doza inițială recomandată de Ranexa este de 375 mg de două ori pe zi. După 2–4 săptămâni doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi și, în funcție de răspunsul pacientului, crescută în continuare la o doză maximă recomandată de 750 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1)

Dacă un pacient prezintă evenimente adverse legate de tratament (de exemplu amețeală, greață sau vărsături), poate fi necesară scăderea dozei de Ranexa la 500 mg sau 375 mg de două ori pe zi. Dacă simptomele nu se rezolvă după reducerea dozei, tratamentul trebuie întrerupt.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P): Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții tratați cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu: diltiazem, fluconazol, eritromicină) sau inhibitori ai gp-P (de exemplu: verapamil, ciclosporină) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Insuficiență renală: Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la medie (clearance al creatininei 30–80 ml/min) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2). Ranexa este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență hepatică: Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ranexa este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici: Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4). Aceștia pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită reducerii funcției renale legate de vârstă (vezi pct. 5.2). Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la vârstnici (vezi pct. 4.8).

Greutate corporală scăzută: Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții cu greutate scăzută (≤ 60 kg). Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu greutate scăzută (vezi pct. 4.4, 4.8, și 5.2).

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC): Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Ranexa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele de Ranexa trebuie înghițite întregi și nu trebuie sparte, rupte sau mestecate. Pot fi luate cu sau fără mâncare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrare concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă de antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină) sau din clasa III (de exemplu: dofetilidă, sotalol), altele decât amiodarona.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prescrierea și creșterea dozei de ranolazină trebuie făcută cu prudență la pacienții la care este de așteptat o expunere crescută:

- Administrare concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Administrare concomitentă de inhibitori ai gp-P (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- Insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Vârstnici (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Pacienți cu greutate scăzută (≤ 60 kg) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Pacienți cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La pacienții care prezintă o combinație a acestor factori sunt de așteptat creșteri suplimentare ale expunerii. Este posibil să apară reacții adverse dependente de doză. Dacă se utilizează Ranexa la pacienți care prezintă o combinație a mai multor astfel de factori, trebuie monitorizate frecvent reacțiile adverse, doza trebuie redusă, iar tratamentul întrerupt, dacă este necesar.

Riscul expunerii crescute care conduce la evenimente adverse în diferitele subgrupuri este mai mare la pacienții fără activitate a CYP2D6 (metabolizatori lenți, ML), decât la pacienții cu capacitate rapidă de metabolizare a CYP2D6 (metabolizatori rapizi, MR) (vezi pct. 5.2). Măsurile de precauție de mai sus se bazează pe riscul pe care îl prezintă pacienții CYP2D6 ML, și sunt necesare în cazurile în care nu se cunoaște statusul CYP2D6. Măsurile de precauție sunt mai puțin necesare în cazul pacienților CYP2D6 MR. Dacă a fost determinat statusul CYP2D6 al pacientului (de exemplu, prin genotipare) sau era cunoscut anterior ca fiind MR, Ranexa poate fi utilizat cu precauție la acești pacienți, în cazul în care prezintă o combinație a mai multor factori de risc dintre cei prezentați mai sus.

Prelungirea intervalului QT: În funcție de doză, ranolazina blochează I_{Kr} și prelungește intervalul QTc. O analiză populațională a datelor combinate de la pacienți și de la voluntari sănătoși a demonstrat că panta graficului QTc în funcție de concentrația plasmatică a fost estimată la 2,4 msec la 1000 ng/ml, ceea ce echivalează aproximativ cu o creștere de 2 - 7 msec peste intervalul concentrației plasmatice a ranolazinei în doză de 500 până la 1000 mg de două ori pe zi. Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție când tratăm pacienți cu antecedente congenitale sau familiale de sindrom de QT lung, la pacienți cu o prelungire a intervalului QT dobândită cunoscută și la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc (vezi și pct. 4.5).

Interacțiuni intermedicamentoase: Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 este de așteptat să ducă la lipsa eficacității. Ranexa nu trebuie utilizat la pacienți tratați cu inductori ai CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: Funcția renală scade odată cu vârsta și de aceea este important să controlăm funcția renală la intervale regulate în timpul tratamentului cu ranolazină (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.2).

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat cu eliberare prelungită, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra ranolazinei

Inhibitori ai CYP3A4 sau ai gp-P: Ranolazina este un substrat al citocromului CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 cresc concentrația plasmatică de ranolazină. De asemenea, potențialul apariției evenimentelor adverse în funcție de doză (de exemplu: greață, amețeală) poate crește odată cu creșterea concentrațiilor plasmatice. Tratamentul concomitent cu ketoconazol 200 mg de două ori pe zi a condus la creșterea ASC a ranolazinei de 3,0– până la de 3,9 ori în timpul tratamentului cu ranolazină. Este contraindicată asocierea ranolazinei cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) (vezi pct. 4.3). Sucul de grepfrut este, de asemenea, un inhibitor potent al CYP3A4.

Diltiazem (180 până la 360 mg o dată pe zi), un inhibitor potent moderat al CYP3A4, produce creșteri dependente de doză ale concentrației medii constante a ranolazinei de 1,5 până la 2,4 ori. Se recomandă o stabilire atentă a dozei de Ranexa la pacienții tratați cu diltiazem și alți inhibitori moderat potenți ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicină, fluconazol). Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Ranexa (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Ranolazina este un substrat pentru gp-P. Inhibitorii gp-P (de exemplu: ciclosporină, verapamil) cresc concentrațiile plasmatice de ranolazină. Verapamil (120 mg de trei ori pe zi) crește concentrația constantă de ranolazină de 2,2 ori. Se recomandă o stabilire atentă a dozei de Ranexa la pacienții tratați cu inhibitori ai gp-P. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Ranexa (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai CYP3A4: Rifampicina (600 mg o dată pe zi) scade concentrația constantă de ranolazină cu aproximativ 95%. Trebuie evitată inițierea tratamentului cu Ranexa în timpul administrării inductorilor CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare) (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2D6: Ranolazina este metabolizată parțial de către CYP2D6; prin urmare, inhibitorii acestei enzime pot crește concentrațiile plasmatice de ranolazină. Inhibitorul potent al CYP2D6, paroxetina, în doză de 20 mg o dată pe zi, a crescut concentrația plasmatică constantă de ranolazină în doză de 1000 mg de două ori pe zi în medie de 1,2 ori. Nu este necesară nici o ajustare a dozei. La o doză de 500 mg de două ori pe zi, administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP2D6 poate avea drept rezultat o creștere a ASC a ranolazinei de aproximativ 62%.

Efectele ranolazinei asupra altor medicamente

Ranolazina este un inhibitor moderat-potent al gp-P și un inhibitor slab al CYP3A4, putând crește concentrația plasmatică substratelor gp-P sau CYP3A4. Distribuția tisulară a medicamentelor transportate de gp-P poate fi crescută.

Deoarece RANEXA poate determina creșterea concentrației plasmatice a medicamentelor ce reprezintă substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu, simvastatina, lovastatina) și a medicamentelor ce reprezintă substraturi CYP3A4 și cu indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus) poate fi necesară ajustarea dozelor din aceste medicamente.

Datele disponibile sugerează că ranolazina este un inhibitor slab al CYP2D6. Ranexa 750 mg de două ori pe zi crește concentrația plasmatică de metoprolol de 1,8 ori. Ca urmare, expunerea la metoprolol sau alte substraturi ale CYP2D6 (de exemplu, propafenona și flecainida sau, într-o măsură mai mică la antidepresive triciclice și antipsihotice) poate fi crescută în timpul administrării concomitente cu Ranexa și pot fi necesare doze mai mici din aceste medicamente.

Nu a fost evaluat potențialul inhibării CYP2B6. Se recomandă precauție în cursul administrării concomitente cu substraturi ale CYP2B6 (de exemplu: bupropionă, efavirenz, ciclofosfamidă).

Digoxină: S-a raportat o creștere a concentrației plasmatice de digoxină în medie de 1,5 ori când se administrează concomitent Ranexa și digoxină. De aceea, concentrația plasmatică a digoxinei trebuie monitorizată de la inițierea până la terminarea tratamentului cu Ranexa.

Simvastatină: Metabolizarea și clearance-ul simvastatinei sunt dependente în mare măsură de CYP3A4. Ranexa 1000 mg de două ori pe zi crește concentrația plasmatică a simvastatin lactonei, a acidului simvastatinic de aproximativ 2 ori. Rabdomioliza a fost asociată cu doze mari de simvastatină și cazuri de rabdomioliză au fost observate în experiența de după punerea pe piață la pacienții cărora li s-au administrat Ranexa și simvastatină. Trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg o dată pe zi la pacienții la care se administrează Ranexa în orice doză.

Atorvastatina: Ranexa 1000 mg de două ori pe zi a crescut C_{max} și ASC ale atorvastatinei 80 mg, o dată pe zi, de 1,4 și respectiv, 1,3 ori și a modificat C_{max} și ASC ale metabolizatorilor atorvastatinei în proporție de mai puțin de 35%. Limitarea dozei de atorvastatină și o monitorizare clinică adecvată pot fi luate în considerare atunci când se administrează Ranexa.

Limitarea dozei altor statine, metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu lovastatină), poate fi luată în considerare atunci când se administrează Ranexa.

Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus: creșterea concentrației plasmatice a tacrolimus, un substrat al CYP3A4 a fost observată la pacienți după administrarea ranolazinei. În cazul co-administrării Ranexa cu tacrolimus se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus. Acest lucru este recomandat și pentru alte medicamente ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și au un indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina, sirolimus, everolimus).

Medicamente transportate de cationi organici Transporter-2 (OCT2): Expunerea plasmatică de metformin (1000 mg de două ori pe zi) a crescut de 1,4 și 1,8 ori la subiecții cu diabet zaharat tip 2 în cazul administrării concomitente cu Ranexa 500 mg și respectiv, 1000 mg de două ori pe zi. Expunerea altor substraturi OCT2, incluzând dar fără a se limita la pindolol și vareniclină, poate fi redusă în mod similar.

Există un risc teoretic ca tratamentul concomitent cu ranolazină și alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc, să dea naștere unei interacțiuni farmacodinamice și să crească riscul posibil de aritmii ventriculare. Exemple de astfel de medicamente includ anumite antihistaminice (de

exemplu: terfenadina, astemizolul, mizolastina), anumite antiaritmice (de exemplu: chinidina, disopiramida, procainamida), eritromicina și antidepressivele triciclice (de exemplu: imipramina, doxepina, amitriptilina).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina: Există date limitate privind utilizarea ranolazinei la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate embrionară (vezi pct. 5.3) Riscul potențial pentru om este necunoscut. Ranexa nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă ranolazina este excretată prin laptele matern la om. Datele farmacodinamice/toxicologice existente obținute la șobolani au evidențiat excreția ranolazinei în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Riscul nu poate fi exclus pentru copilul alăptat. Ranexa nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea: La animale, studiile cu privire la funcția de reproducere au evidențiat lipsa efectelor adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște efectul ranolazinei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Ranexa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ranexa poate produce amețeală, vedere încețoșată, diplopie, stare de confuzie, coordonare anormală și halucinații (vezi pct. 4.8), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

La pacienții tratați cu Ranexa, reacțiile adverse sunt, în general, ușoare spre moderate ca severitate și apar adesea în primele două săptămâni de tratament. Acestea au fost raportate în cadrul programului de dezvoltare clinică de fază 3, care a inclus un număr total de 1030 pacienți cu angină cronică tratați cu Ranexa.

Evenimentele adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratament sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie, scăderea apetitului alimentar, deshidratare.

Rare: hiponatremie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: anxietate, insomnie, stare confuzională, halucinații.

Rare: dezorientare.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeală, cefalee.

Mai puțin frecvente: letargie, sincopă, hipoestezie, somnolență, tremor, amețeală posturală, parestezie.

Rare: amnezie, nivel scăzut de conștiență, pierderea conștienței, coordonare anormală, tulburări de mers, parosmie.

Cu frecvență necunoscută: mioclonus

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată, tulburări de vedere, diplopie.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij, tinitus.

Rare: deteriorarea auzului.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: bufeuri, hipotensiune arterială

Rare: extremități reci, hipotensiune ortostatică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, tuse, epistaxis.

Rare: durere în gât.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație, vărsături, greață.

Mai puțin frecvente: durere abdominală, uscăciunea mucoasei bucale, dispepsie, flatulență, disconfort gastric.

Rare: pancreatită, duodenită erozivă, hipoestezie orală.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit, hiperhidroză.

Rare: angioedem, dermatită alergică, urticarie, transpirații reci, erupție cutanată tranzitorie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: extremități dureroase, crampe musculare, tumefacție articulară, slăbiciune musculară.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: disurie, haematurie, cromaturie.

Rare: insuficiență renală acută, retenție urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie.

Mai puțin frecvente: oboseală, edeme periferice.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creatininemie crescută, uree sanguină crescută, interval corectat QT prelungit, număr crescut de plachete sanguine sau de leucocite, scădere în greutate.

Rare: valori serice crescute ale enzimelor hepatice.

Profilul evenimentelor adverse a fost, în general, similar cu cel din studiul MERLIN-TIMI 36. În acest studiu efectuat pe termen lung, a fost raportată, de asemenea, insuficiență renală acută cu o incidență mai mică de 1% la pacienții tratați cu placebo și la pacienții tratați cu ranolazină. Evaluările făcute la pacienții considerați a avea un risc mai mare de evenimente adverse când sunt tratați cu alte medicamente antianginoase, de exemplu pacienți cu diabet zaharat, insuficiență cardiacă clasa I și II sau boală obstructivă a căilor respiratorii, au confirmat că aceste condiții nu s-au asociat cu creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale incidenței evenimentelor adverse.

A fost observată o incidență crescută a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu ranolazină în studiul RIVER-PCI (vezi pct. 5.1), unde pacienților cu revascularizare incompletă post-PCI li s-au administrat ranolazină până la 1000 mg de 2 ori pe zi sau placebo pentru aproximativ 70 săptămâni. În acest studiu, a existat o rată mai mare de raportare pentru insuficiență cardiacă congestivă în grupul cu ranolazină (2,2% față de 1,0% în grupul placebo). De asemenea, accidentul ischemic tranzitoriu a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ranolazină 1000 mg de 2 ori pe zi comparativ cu placebo (1,0% față de 0,2%, respectiv); cu toate acestea, incidența accidentului vascular cerebral a fost similară între grupurile de tratament (ranolazină 1,7% față de placebo 1,5%).

Vârstnici, insuficiență renală și greutate corporală scăzută: În general, evenimentele adverse au apărut mai frecvent printre pacienții vârstnici și printre cei cu insuficiență renală. Totuși, tipurile de evenimente apărute la aceste subgrupuri au fost similare cu cele observate la populația generală. Dintre cele mai frecvent raportate, următoarele evenimente au apărut mai frecvent cu Ranexa (frecvențe corectate față de placebo) la vârstnici (≥ 75 de ani) decât la pacienții mai tineri (< 75 de ani): constipație (8% comparativ cu 5%), greață (6% comparativ cu 3%), hipotensiune arterială (5% comparativ cu 1%) și vărsături (4% comparativ cu 1%).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei ≥ 30 –80 ml/min) în comparație cu cei cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min), cele mai frecvent raportate evenimente și frecvențele corectate față de placebo au inclus: constipație (8% comparativ cu 4%), amețea (7% comparativ cu 5%) și greață (4% comparativ cu 2%).

În general, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate la pacienții cu greutate corporală scăzută (< 60 kg) au fost similare cu cele raportate la pacienții cu greutate mai mare (> 60 kg); totuși, frecvențele corectate față de placebo ale următoarelor evenimente adverse frecvente au fost mai mari la cei cu greutate corporală scăzută decât la cei cu greutate mai mare: greață (14% comparativ cu 2%), vărsături (6% comparativ cu 1%) și hipotensiune arterială (4% comparativ cu 2%).

Rezultate de laborator: S-au observat creșteri mici, reversibile, nesemnificative clinic ale valorilor creatininei serice la subiecți sănătoși și la pacienți tratați cu Ranexa. Nu a existat toxicitate renală în relație cu aceste rezultate. Un studiu al funcției renale la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere a clearance-ului creatininei, fără nici o modificare a ratei filtrării glomerulare, în concordanță cu inhibarea secreției tubulare a creatininei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Într-un studiu al tolerabilității dozelor orale mari la pacienții cu angină pectorală, incidența amețelii, a greții și a vărsăturilor a crescut dependent de doză. Într-un studiu al supradozei administrate intravenos la voluntari sănătoși, în plus față de aceste reacții adverse s-au observat diplopie, letargie și sincopă. În caz de supradozaj, pacientul trebuie să fie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Deoarece aproximativ 62% din ranolazină este legată de proteinele plasmatice, este puțin probabil clearance-ul complet prin hemodializă.

În experiența de după punerea pe piață au existat raportări de supradozaj intenționat cu Ranexa, ca atare sau în asociere cu alte medicamente, cu evoluție letală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB18

Mecanism de acțiune: Mecanismul de acțiune al ranolazinei este în mare măsură necunoscut.

Ranolazina poate avea unele efecte antianginoase prin inhibarea curentului tardiv de sodiu din celulele cardiace. Aceasta reduce acumularea intracelulară de sodiu și, ca urmare, scade supraîncărcarea intracelulară cu calciu. Ranolazina, prin acțiunea sa de scădere a curentului tardiv de sodiu, se

consideră că reduce acest dezechilibru ionic intracelular din timpul ischemiei. Se așteaptă ca această reducere a supraîncărcării intracelulare cu calciu să îmbunătățească relaxarea miocardică și, ca urmare, să scadă rigiditatea diastolică a ventriculului stâng. Evidența clinică a inhibării curentului tardiv de sodiu prin ranolazină este dată de scurtarea considerabilă a intervalului QTc și de o îmbunătățire a relaxării diastolice într-un studiu deschis la 5 pacienți cu sindrom de interval QT lung (LQT3 având mutația genetică SCN5A ΔKPQ).

Aceste efecte nu depind de schimbările frecvenței cardiace, ale presiunii sanguine sau de vasodilatație.

Efecte farmacodinamice

Efecte hemodinamice: în cadrul unor studii controlate au fost observate scăderi minime ale frecvenței cardiace medii (< 2 bătăi pe minut) și ale presiunii sistolice medii (< 3 mm Hg) la pacienți tratați fie numai cu ranolazină, fie în asociere cu alte medicamente antianginoase.

Efecte electrocardiografice: La unii pacienți tratați cu Ranexa au fost observate creșteri ale intervalului QTc legate de doză și de concentrația plasmatică (aproximativ 6 msec la 1000 mg de două ori pe zi), reduceri ale amplitudinii undei T și, în unele cazuri, unde T crestate. Se crede că aceste efecte ale ranolazinei asupra traseului electrocardiogramei rezultă din inhibarea curentului de potasiu rapid rectificat, care prelungește potențialul de acțiune ventricular, și din inhibarea curentului tardiv de sodiu, care scurtează potențialul de acțiune ventricular. O analiză populațională a datelor combinate de la 1308 pacienți și voluntari sănătoși a demonstrat o creștere mică a QTc de la valoarea de bază de 2,4 msec per 1000 ng/ml concentrație plasmatică de ranolazină. Această valoare este în conformitate cu datele provenind din studii clinice pivot, unde, modificările medii față de valoarea de bază a QTcF (cu corecție Fridericia) după doze de 500 și 750 mg de două ori pe zi au fost de 1-9, respectiv de 4,9 msec. Panta a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă clinic.

Rezultatele unui studiu larg privind mortalitatea (MERLIN-TIMI 36) la 6560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, au arătat că nu există diferențe între Ranexa și placebo în ceea ce privește riscul mortalității generale (riscul relativ ranolazină:placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazină:placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor cardiace documentate (3,0% comparativ cu 3,1%).

Nu s-au observat efecte proaritmice la 3162 pacienți tratați cu Ranexa în urma monitorizării Holter timp de 7 zile în cadrul studiului MERLIN-TIMI 36. S-a înregistrat o incidență semnificativ mai mică a aritmiilor la pacienți tratați cu Ranexa (80%) comparativ cu placebo (87%), incluzând tahicardia ventriculară ≥ 8 bătăi (5% comparativ cu 8%).

Eficacitate și siguranță clinică: Studiile clinice au demonstrat că eficacitatea și siguranța utilizării Ranexa în tratamentul pacienților cu angină pectorală cronică, atât în monoterapie, cât și în cazul în care beneficiile administrării altor medicamente antianginoase au fost sub nivelul optim.

În cadrul studiului pivot, CARISA, s-a adăugat Ranexa la tratamentul cu atenolol 50 mg o dată pe zi, amlodipină 5 mg o dată pe zi sau diltiazem 180 mg o dată pe zi. Au fost aleși aleator opt sute douăzeci și trei pacienți (23% femei) pentru a li se administra timp de 12 săptămâni tratament cu Ranexa 750 mg de două ori pe zi, 1000 mg de două ori pe zi sau placebo. Ranexa a demonstrat o eficacitate mai mare decât placebo în prelungirea timpului de efort fizic la concentrația plasmatică minimă la 12 săptămâni pentru ambele doze studiate, atunci când a fost utilizat ca tratament adjuvant. Totuși, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește durata efortului în cazul celor două doze (24 de secunde în comparație cu placebo $p \leq 0,03$).

Administrarea Ranexa a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de atacuri anginoase pe săptămână și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă, în comparație cu placebo. În timpul tratamentului nu s-a dezvoltat toleranță la ranolazină și nu s-a observat o creștere de rebound a atacurilor anginoase în urma întreruperii bruște a tratamentului. Îmbunătățirea duratei efortului la femei a reprezentat aproximativ 33% din îmbunătățirea duratei efortului la bărbați, la o doză de 1000 mg de două ori pe zi. Totuși, s-au înregistrat reduceri similare ale frecvenței atacurilor anginoase și ale consumului de nitroglicerină la femei și la bărbați. Datorită legăturii dintre doză și reacțiile

adverse și eficacității similare obținute la administrarea de 750 mg și 1000 mg de două ori pe zi, se recomandă o doză maximă de 750 mg zilnic.

Într-un al doilea studiu, ERICA, s-a adăugat Ranexa la tratamentul cu amlodipină 10 mg o dată pe zi (doza maximă indicată pe etichetă). Au fost aleși aleator cinci sute șazeci și cinci pacienți pentru a li se administra o doză inițială de 500 mg Ranexa de două ori pe zi sau placebo timp de o săptămână, urmată de o perioadă de 6 săptămâni de tratament cu Ranexa 1000 mg de două ori pe zi sau placebo, în plus față de tratamentul concomitent cu amlodipină 10 mg o dată pe zi. 45% din populația studiată a primit în plus și nitrați cu acțiune prelungită. Administrarea Ranexa a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de atacuri anginoase pe săptămână ($p = 0,028$) și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă ($p = 0,014$), în comparație cu lotul placebo. Atât numărul mediu de atacuri anginoase, cât și numărul de comprimate de nitroglicerină consumate au scăzut cu aproximativ unu pe săptămână.

În cadrul studiului principal de stabilire a dozei, MARISA, ranolazina a fost folosită în monoterapie. Au fost aleși aleator o sută nouăzeci și unu pacienți în vederea tratamentului cu Ranexa 500 mg de două ori pe zi, 1000 mg de două ori pe zi, 1500 mg de două ori pe zi și combinat cu placebo, fiecare pentru o săptămână, într-un studiu încrucișat. Ranexa a fost semnificativ superior față de placebo în prelungirea duratei efortului, a timpului scurs până la apariția anginei și a timpului scurs până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST pentru toate dozele studiate, observându-se o relație între doză și răspuns. Îmbunătățirea duratei efortului a fost semnificativă statistic în comparație cu placebo pentru toate cele trei doze de ranolazină, de la 24 de secunde la 500 mg de două ori pe zi la 46 secunde la 1500 mg de două ori pe zi, indicând o relație doză-răspuns. În cadrul acestui studiu, cea mai lungă durată a efortului s-a înregistrat la grupul căruia i s-a administrat 1500 mg; totuși, deoarece incidența reacțiilor adverse a înregistrat o creștere disproporționată, efectul administrării dozei de 1500 mg nu a mai fost studiat.

În cadrul unui studiu extins (MERLIN-TIMI 36) la 6560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, nu a existat nici o diferență între riscul de mortalitate indiferent de cauză (riscul relativ ranolazină:placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazină:placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor simptomatice documentate (3,0% în comparație cu 3,1%) dintre Ranexa și placebo, atunci când s-a adăugat la terapia standard (incluzând beta-blocante, blocante ale canalului de calciu, nitrați, antiagregante plachetare, medicamente hipolipemice și inhibitori ai ECA). Aproximativ jumătate din pacienții din cadrul studiului MERLIN-TIMI 36 au prezentat angină pectorală în antecedente. Rezultatele indică faptul că durata efortului a fost cu 31 secunde mai mare la pacienții tratați cu ranolazină față de placebo ($p = 0,002$). Chestionarul Seattle privind angina pectorală a indicat efecte semnificative asupra mai multor parametri, inclusiv frecvența anginei ($p < 0,001$), în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În studiile clinice controlate, populația non-caucaziană a fost inclusă într-o mică proporție; prin urmare, nu au putut fi trase concluzii în ceea ce privește efectul și siguranța la non-caucazieni.

Într-un studiu de fază 3, dublu-orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente (RIVER-PCI), la 2604 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu antecedente de angină pectorală cronică și revascularizare incompletă după o intervenție coronariană percutanată (PCI), pacienților le-a fost crescută doza până la 1000 mg de 2 ori pe zi (doza nu este aprobată în RCP-ul actual). Nu a apărut nicio diferență semnificativă în obiectivul primar compozit (timpul până la prima apariție a revascularizării secundară ischemiei sau spitalizării fără revascularizare secundară ischemiei) în grupul ranolazină (26,2%) comparativ cu grupul placebo (28,3%), grad de pericolozitate 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Riscul mortalității de orice cauză, decesele de cauză cardiovasculară sau evenimentele adverse cardiovasculare majore (MACE) și spitalizarea în urma instalării insuficienței cardiace au fost similare între grupurile de tratament din populația totală; cu toate acestea, MACE au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani tratați cu ranolazină, comparativ cu placebo (17,0% față de 11,3%, respectiv); în plus, a existat o creștere numerică a mortalității de orice cauză la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (9,2% față de 5,1%, $p=0,074$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală de Ranexa, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în mod obișnuit între 2 și 6 ore de la administrare. Starea de echilibru este realizată, în general, în decurs de 3 zile de administrare a dozei de două ori pe zi.

Absorbție: Valoarea medie a biodisponibilității absolute a ranolazinei după administrarea orală a comprimatelor de ranolazină cu eliberare imediată este cuprinsă între 35–50%, cu mari variații inter-individuale. Expunerea la Ranexa crește mai mult decât proporțional cu doza. S-a înregistrat o creștere de 2,5 până la de 3 ori a ASC la starea de echilibru, deoarece doza a fost mărită de la 500 mg la 1000 mg de două ori pe zi. În cadrul unui studiu farmacocinetic la voluntari sănătoși, C_{max} la starea de echilibru, a fost, în medie, de aproximativ 1770 (DS 1040) ng/ml și ASC_{0-12} la starea de echilibru, a fost, în medie, de 13700 (DS 8290) ng x h/ml după o doză de 500 mg de două ori pe zi. Alimentația nu a afectat viteza și mărimea absorbției de ranolazină.

Distribuție: Aproximativ 62% din ranolazină este legată de proteinele plasmatică, în special de alfa-1 acid glicoproteină și în proporție mică de albumină. La starea de echilibru, volumul mediu de distribuție (V_{ss}) este de aproximativ 180 l.

Eliminare: Ranolazina este eliminată în principal prin metabolizare. Mai puțin de 5% din doză este excretată nemodificată prin urină și fecale. După administrarea orală a unei singure doze de 500 mg de [^{14}C]-ranolazină la subiecți sănătoși, 73% din radioactivitate s-a regăsit în urină și 25% în fecale.

Clearance-ul ranolazinei este dependent de doză, scăzând o dată cu creșterea dozei. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 2–3 ore după administrarea intravenoasă. La starea de echilibru, după administrarea orală de ranolazină, timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 7 ore, datorită eliminării limitate de viteza absorbției.

Biotransformare: Ranolazina este metabolizată rapid și în proporție mare. La adulții tineri sănătoși, ranolazina reprezintă aproximativ 13% din radioactivitatea plasmatică după o singură doză orală de 500 mg de [^{14}C]-ranolazină. A fost identificat un număr mare de metaboliți în plasma umană (47 de metaboliți), în urină (> 100 de metaboliți) și în fecale (25 de metaboliți). Au fost identificate 14 căi principale, dintre care O-demetilarea și N-dezalchilarea sunt cele mai importante. Studiile *in vitro* folosind microzomi hepatici umani indică faptul că ranolazina este metabolizată în primul rând de către CYP3A4, dar, de asemenea, și de CYP2D6. La o doză de 500 mg de două ori pe zi, subiecții fără activitate a CYP2D6 (metabolizatori lenți, ML) au prezentat ASC cu 62% mai mare decât subiecții cu capacitate rapidă de metabolizare CYP2D6 (metabolizatori rapizi, MR). Diferența corespunzătoare la o doză de 1000 mg de două ori pe zi a fost de 25%.

Grupuri speciale

Influența diferiților factori asupra farmacocineticii ranolazinei a fost evaluată printr-un studiu farmacocinetic populațional la 928 pacienți cu angină pectorală și subiecți sănătoși.

Influența sexului: Sexul nu are nici o influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici.

Pacienți vârstnici: Considerată izolat, vârsta nu are nici o influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici. Totuși, persoanele vârstnice pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită scăderii funcției renale legate de vârstă.

Greutatea corporală: Comparativ cu subiecții care cântăresc 70 kg, s-a estimat că expunerea a fost de aproximativ 1,4 ori mai mare la subiecții care cântăresc 40 kg.

ICC: S-a estimat că ICC NYHA Clasa III și IV au prezentat concentrații plasmatică de 1,3 ori mai mari.

Insuficiență renală: În cadrul unui studiu de evaluare a influenței funcției renale asupra farmacocineticii ranolazinei, ASC a ranolazinei a fost în medie de 1,7 până la de 2 ori mai mare la

subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. A existat o mare variabilitate inter-individuală a ASC la subiecții cu insuficiență renală. ASC a metaboliților a crescut o dată cu scăderea funcției renale. ASC a metabolitului farmacologic activ al ranolazinei a crescut de 5 ori la pacienții cu insuficiență renală severă.

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, s-a estimat o creștere de 1,2 ori a expunerii la ranolazină la subiecții cu insuficiență moderată (clearance al creatininei 40 ml/min). La subiecții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 10–30 ml/min), s-a estimat o creștere a expunerii la ranolazină de 1,3–1,8 ori.

Influența dializei asupra farmacocineticii ranolazinei nu a fost evaluată.

Insuficiență hepatică: Farmacocinetica ranolazinei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu există date la pacienți cu insuficiență hepatică severă. ASC a ranolazinei nu a fost afectată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, dar a crescut de 1,8 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prelungirea QT a fost mult mai pronunțată la acești pacienți.

Copii și adolescenți: Parametrii farmacocinetici ai ranolazinei nu au fost studiați la copii și adolescenți (< 18 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor clinice nu s-au observat reacții adverse, dar au fost înregistrate la animale, la concentrații similare cu expunerea clinică, după cum urmează: ranolazina s-a asociat cu convulsii și a crescut mortalitatea la șobolani și câini la concentrații plasmatice de aproximativ 3 ori mai mari decât doza clinică maximă propusă.

Studiile de toxicitate cronică la șobolani au indicat faptul că tratamentul s-a asociat cu modificări adrenergice la expuneri ușor mai mari decât cele observate la pacienți. Acest efect este asociat cu concentrații plasmatice crescute de colesterol. Nu s-au înregistrat modificări similare la om. La om, nu s-a observat nici un efect asupra axei corticosuprarenaliene.

În studiile pe termen lung de carcinogenitate, la doze de ranolazină de până la 50 mg/kg și zi (150 mg/m² și zi) la șoareci și 150 mg/kg și zi (900 mg/m² și zi) la șobolani, nu s-au înregistrat creșteri relevante ale incidenței nici unui tip de tumoră. Aceste doze sunt echivalente cu de 0,1, respectiv de 0,8 ori doza maximă recomandată la om de 2 grame calculată în mg/m², reprezentând doza maximă tolerată la aceste specii.

La masculii și femelele de șobolan, administrarea orală de ranolazină, care a produs expuneri (ASC) de 3,6 ori, respectiv 6,6 ori mai mari decât se aștepta la om, nu a avut efecte asupra fertilității.

Au fost efectuate studii de toxicitate embriofetală la șobolani și iepuri: nu au fost observate efecte la feteșii de iepure atunci când mamele au fost expuse la concentrații plasmatice (ASC) de ranolazină similare cu cele așteptate la om. La șobolani, nu au fost observate efecte asupra feteșilor atunci când mamele au fost expuse la niveluri de două ori mai mari (ASC) decât cele preconizate la om, în timp ce greutatea fetală scăzută și osificarea redusă au fost observate atunci când mamele au fost expuse la concentrații de 7,5 ori mai mari decât la oameni. Mortalitatea post – natală a puilor nu a fost înregistrată atunci când expunerea mamelor care alăptează a fost de 1,3 ori mai mare decât cea estimată la om, în timp ce, la expunerea de 3 ori mai mare, a fost înregistrată mortalitate post – natală, concomitent cu evidențierea excreției de ranolazină în laptele de șobolan. Nu au fost observate reacții adverse la șobolani nou – născuți la niveluri de expunere similare cu cele observate la oameni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Excipienți pentru toate comprimatele de ranolazină cu eliberare prelungită:

Ceară Carnauba

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)

Celuloză microcristalină

Hidroxid de sodiu

Dioxid de titan

Excipienți suplimentari pentru comprimatul de 375 mg:

Macrogol

Polisorbat 80

Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj blister: 5 ani

Ambalaj flacon: 4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC-aluminiu cu 15 sau 20 comprimate per carduri de blistere. Fiecare cutie conține 2, 3 sau 5 carduri de blistere (30, 60 sau 100 de comprimate) sau un flacon din PEID conținând 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/462/001 60 comprimate în blister

EU/1/08/462/002 60 comprimate în flacon

EU/1/08/462/007 30 comprimate în blister

EU/1/08/462/008 100 comprimate în blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 iulie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 6 martie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ranolazină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate de formă ovală, de culoare portocaliu deschis, gravate pe o parte cu 500.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ranexa este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor calciului).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Ranexa este disponibil sub formă de comprimate cu eliberare prelungită de 375 mg, 500 mg și 750 mg.

Adulți: Doza inițială recomandată de Ranexa este de 375 mg de două ori pe zi. După 2–4 săptămâni doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi și, în funcție de răspunsul pacientului, crescută în continuare la o doză maximă recomandată de 750 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1)

Dacă un pacient prezintă evenimente adverse legate de tratament (de exemplu amețeală, greață sau vărsături), poate fi necesară scăderea dozei de Ranexa la 500 mg sau 375 mg de două ori pe zi. Dacă simptomele nu se rezolvă după reducerea dozei, tratamentul trebuie întrerupt.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P): Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții tratați cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu: diltiazem, fluconazol, eritromicină) sau inhibitori ai gp-P (de exemplu: verapamil, ciclosporină) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Insuficiență renală: Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la medie (clearance al creatininei 30–80 ml/min) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2). Ranexa este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență hepatică: Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ranexa este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici: Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4). Aceștia pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită reducerii funcției renale legate de vârstă (vezi pct. 5.2). Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la vârstnici (vezi pct. 4.8).

Greutate corporală scăzută: Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții cu greutate scăzută (≤ 60 kg). Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu greutate scăzută (vezi pct. 4.4, 4.8, și 5.2).

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC): Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Ranexa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele de Ranexa trebuie înghițite întregi și nu trebuie sparte, rupte sau mestecate. Pot fi luate cu sau fără mâncare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrare concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă de antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină) sau din clasa III (de exemplu: dofetilidă, sotalol), altele decât amiodarona.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prescrierea și creșterea dozei de ranolazină trebuie făcută cu prudență la pacienții la care este de așteptat o expunere crescută:

- Administrare concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Administrare concomitentă de inhibitori ai gp-P (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- Insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Vârstnici (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Pacienți cu greutate scăzută (≤ 60 kg) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Pacienți cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La pacienții care prezintă o combinație a acestor factori sunt de așteptat creșteri suplimentare ale expunerii. Este posibil să apară reacții adverse dependente de doză. Dacă se utilizează Ranexa la pacienți care prezintă o combinație a mai multor astfel de factori, trebuie monitorizate frecvent reacțiile adverse, doza trebuie redusă, iar tratamentul întrerupt, dacă este necesar.

Riscul expunerii crescute care conduce la evenimente adverse în diferitele subgrupuri este mai mare la pacienții fără activitate a CYP2D6 (metabolizatori lenți, ML), decât la pacienții cu capacitate rapidă de metabolizare a CYP2D6 (metabolizatori rapizi, MR) (vezi pct. 5.2). Măsurile de precauție de mai sus se bazează pe riscul pe care îl prezintă pacienții CYP2D6 ML, și sunt necesare în cazurile în care nu se cunoaște statusul CYP2D6. Măsurile de precauție sunt mai puțin necesare în cazul pacienților CYP2D6 MR. Dacă a fost determinat statusul CYP2D6 al pacientului (de exemplu, prin genotipare) sau era cunoscut anterior ca fiind MR, Ranexa poate fi utilizat cu precauție la acești pacienți, în cazul în care prezintă o combinație a mai multor factori de risc dintre cei prezentați mai sus.

Prelungirea intervalului QT: În funcție de doză, ranolazina blochează I_{Kr} și prelungește intervalul QTc. O analiză populațională a datelor combinate de la pacienți și de la voluntari sănătoși a demonstrat că panta graficului QTc în funcție de concentrația plasmatică a fost estimată la 2,4 msec la 1000 ng/ml, ceea ce echivalează aproximativ cu o creștere de 2 - 7 msec peste intervalul concentrației plasmatice a ranolazinei în doză de 500 până la 1000 mg de două ori pe zi. Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție când tratăm pacienți cu antecedente congenitale sau familiale de sindrom de QT lung, la pacienți cu o prelungire a intervalului QT dobândită cunoscută și la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc (vezi și pct. 4.5).

Interacțiuni intermedicamentoase: Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 este de așteptat să ducă la lipsa eficacității. Ranexa nu trebuie utilizat la pacienți tratați cu inductori ai CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: Funcția renală scade odată cu vârsta și de aceea este important să controlăm funcția renală la intervale regulate în timpul tratamentului cu ranolazină (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.2).

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat cu eliberare prelungită, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra ranolazinei

Inhibitori ai CYP3A4 sau ai gp-P: Ranolazina este un substrat al citocromului CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 cresc concentrația plasmatică de ranolazină. De asemenea, potențialul apariției evenimentelor adverse în funcție de doză (de exemplu: greață, amețeală) poate crește odată cu creșterea concentrațiilor plasmatice. Tratamentul concomitent cu ketoconazol 200 mg de două ori pe zi a condus la creșterea ASC a ranolazinei de 3,0– până la de 3,9 ori în timpul tratamentului cu ranolazină. Este contraindicată asocierea ranolazinei cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) (vezi pct. 4.3). Sucul de grepfrut este, de asemenea, un inhibitor potent al CYP3A4.

Diltiazem (180 până la 360 mg o dată pe zi), un inhibitor potent moderat al CYP3A4, produce creșteri dependente de doză ale concentrației medii constante a ranolazinei de 1,5 până la 2,4 ori. Se recomandă o stabilire atentă a dozei de Ranexa la pacienții tratați cu diltiazem și alți inhibitori moderat potenți ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicină, fluconazol). Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Ranexa (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Ranolazina este un substrat pentru gp-P. Inhibitorii gp-P (de exemplu: ciclosporină, verapamil) cresc concentrațiile plasmatice de ranolazină. Verapamil (120 mg de trei ori pe zi) crește concentrația constantă de ranolazină de 2,2 ori. Se recomandă o stabilire atentă a dozei de Ranexa la pacienții tratați cu inhibitori ai gp-P. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Ranexa (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai CYP3A4: Rifampicina (600 mg o dată pe zi) scade concentrația constantă de ranolazină cu aproximativ 95%. Trebuie evitată inițierea tratamentului cu Ranexa în timpul administrării inductorilor CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare) (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2D6: Ranolazina este metabolizată parțial de către CYP2D6; prin urmare, inhibitorii acestei enzime pot crește concentrațiile plasmatice de ranolazină. Inhibitorul potent al CYP2D6, paroxetina, în doză de 20 mg o dată pe zi, a crescut concentrația plasmatică constantă de ranolazină în doză de 1000 mg de două ori pe zi în medie de 1,2 ori. Nu este necesară nici o ajustare a dozei. La o doză de 500 mg de două ori pe zi, administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP2D6 poate avea drept rezultat o creștere a ASC a ranolazinei de aproximativ 62%.

Efectele ranolazinei asupra altor medicamente

Ranolazina este un inhibitor moderat-potent al gp-P și un inhibitor slab al CYP3A4, putând crește concentrația plasmatică substratelor gp-P sau CYP3A4. Distribuția tisulară a medicamentelor transportate de gp-P poate fi crescută.

Deoarece RANEXA poate determina creșterea concentrației plasmatice a medicamentelor ce reprezintă substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu, simvastatina, lovastatina) și a medicamentelor ce reprezintă substraturi CYP3A4 și cu indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus) poate fi necesară ajustarea dozelor din aceste medicamente.

Datele disponibile sugerează că ranolazina este un inhibitor slab al CYP2D6. Ranexa 750 mg de două ori pe zi, crește concentrația plasmatică a metoprololului de 1,8 ori. Ca urmare, expunerea la metoprolol sau alte substraturi ale CYP2D6 (de exemplu: propafenona și flecainida sau, într-o măsură mai mică la antidepresive triciclice și antipsihotice) poate fi crescută în timpul administrării concomitente cu Ranexa și pot fi necesare doze mai mici din aceste medicamente.

Nu a fost evaluat potențialul inhibării CYP2B6. Se recomandă precauție în cursul administrării concomitente cu substraturi ale CYP2B6 (de exemplu: bupropionă, efavirenz, ciclofosfamidă).

Digoxină: S-a raportat o creștere a concentrației plasmatice de digoxină în medie de 1,5 ori când se administrează concomitent Ranexa și digoxină. De aceea, concentrația plasmatică a digoxinei trebuie monitorizată de la inițierea până la terminarea tratamentului cu Ranexa.

Simvastatină: Metabolizarea și clearance-ul simvastatinei sunt dependente în mare măsură de CYP3A4. Ranexa 1000 mg de două ori pe zi crește concentrația plasmatică a simvastatin lactonei, a acidului simvastatinic de aproximativ 2 ori. Rabdomioliza a fost asociată cu doze mari de simvastatină și cazuri de rabdomioliză au fost observate în experiența de după punerea pe piață la pacienții cărora li s-au administrat Ranexa și simvastatină. Trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg o dată pe zi la pacienții la care se administrează Ranexa în orice doză.

Atorvastatina: Ranexa 1000 mg de două ori pe zi a crescut C_{max} și ASC ale atorvastatinei 80 mg, o dată pe zi, de 1,4 și respectiv, 1,3 ori și a modificat C_{max} și ASC ale metaboliților atorvastatinei în proporție de mai puțin de 35%. Limitarea dozei de atorvastatină și o monitorizare clinică adecvată pot fi luate în considerare atunci când se administrează Ranexa.

Limitarea dozei altor statine, metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu lovastatină), poate fi luată în considerare atunci când se administrează Ranexa.

Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus: creșterea concentrației plasmatice a tacrolimus, un substrat al CYP3A4 a fost observată la pacienți după administrarea ranolazinei. În cazul co-administrării Ranexa cu tacrolimus se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus. Acest lucru este recomandat și pentru alte medicamente ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și au un indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina, sirolimus, everolimus).

Medicamente transportate de cationi organici Transporter-2 (OCT2): Expunerea plasmatică de metformin (1000 mg de două ori pe zi) a crescut de 1,4 și 1,8 ori la subiecții cu diabet zaharat tip 2 în cazul administrării concomitente cu Ranexa 500 mg și respectiv, 1000 mg de două ori pe zi. Expunerea altor substraturi OCT2, incluzând dar fără a se limita la pindolol și vareniclină, poate fi redusă în mod similar.

Există un risc teoretic ca tratamentul concomitent cu ranolazină și alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc, să dea naștere unei interacțiuni farmacodinamice și să crească riscul posibil de aritmii ventriculare. Exemple de astfel de medicamente includ anumite antihistaminice (de exemplu: terfenadina, astemizolul, mizolastina), anumite antiaritmice (de exemplu: chinidina,

disopiramida, procainamida), eritromicina și antidepresivele triciclice (de exemplu: imipramina, doxepina, amitriptilina).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina: Există date limitate privind utilizarea ranolazinei la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate embrionară (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Ranexa nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă ranolazina este excretată prin laptele matern la om. Datele farmacodinamice/ toxicologice existente obținute la șobolani au evidențiat excreția ranolazinei în lapte (pentru detalii vezi 5.3). Riscul nu poate fi exclus pentru copilul alăptat. Ranexa nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea: La animale, studiile cu privire la funcția de reproducere au evidențiat lipsa efectelor adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște efectul ranolazinei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Ranexa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ranexa poate produce amețeală,, vedere încețoșată, diplopie, stare de confuzie, coordonare anormală și halucinații (vezi pct. 4.8), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

La pacienții tratați cu Ranexa, reacțiile adverse sunt, în general, ușoare spre moderate ca severitate și apar adesea în primele două săptămâni de tratament. Acestea au fost raportate în cadrul programului de dezvoltare clinică de fază 3, care a inclus un număr total de 1030 pacienți cu angină cronică tratați cu Ranexa.

Evenimentele adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratament sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie, scăderea apetitului alimentar, deshidratare.

Rare: hiponatremie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: anxietate, insomnie, stare confuzională, halucinații.

Rare: dezorientare.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeală, cefalee.

Mai puțin frecvente: letargie, sincopă, hipoestezie, somnolență, tremor, amețeală posturală, parestezie.

Rare: amnezie, nivel scăzut de conștiență, pierderea conștienței, coordonare anormală, tulburări de mers, parosmie.

Cu frecvență necunoscută: mioclonus

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată, tulburări de vedere, diplopie.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij, tinitus.

Rare: deteriorarea auzului.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: bufeuri, hipotensiune arterială

Rare: extremități reci, hipotensiune ortostatică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, tuse, epistaxis.

Rare: durere în gât.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație, vărsături, greață.

Mai puțin frecvente: durere abdominală, uscăciunea mucoasei bucale, dispepsie, flatulență, disconfort gastric.

Rare: pancreatită, duodenită erozivă, hipoestezie orală.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit, hiperhidroză.

Rare: angioedem, dermatită alergică, urticarie, transpirații reci, erupție cutanată tranzitorie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: extremități dureroase, crampe musculare, tumefacție articulară, slăbiciune musculară.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: disurie, haematurie, cromaturie.

Rare: insuficiență renală acută, retenție urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie.

Mai puțin frecvente: oboseală, edeme periferice.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creatininemie crescută, uree sanguină crescută, interval corectat QT prelungit, număr crescut de plachete sanguine sau de leucocite, scădere în greutate.

Rare: valori serice crescute ale enzimelor hepatice.

Profilul evenimentelor adverse a fost, în general, similar cu cel din studiul MERLIN-TIMI 36. În acest studiu efectuat pe termen lung, a fost raportată, de asemenea, insuficiență renală acută cu o incidență mai mică de 1% la pacienții tratați cu placebo și la pacienții tratați cu ranolazină. Evaluările făcute la pacienții considerați a avea un risc mai mare de evenimente adverse când sunt tratați cu alte medicamente antianginoase, de exemplu pacienți cu diabet zaharat, insuficiență cardiacă clasa I și II sau boală obstructivă a căilor respiratorii, au confirmat că aceste condiții nu s-au asociat cu creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale incidenței evenimentelor adverse.

A fost observată o incidență crescută a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu ranolazină în studiul RIVER-PCI (vezi pct. 5.1), unde pacienților cu revascularizare incompletă post-PCI li s-au administrat ranolazină până la 1000 mg de 2 ori pe zi sau placebo pentru aproximativ 70 săptămâni. În acest studiu, a existat o rată mai mare de raportare pentru insuficiență cardiacă congestivă în grupul cu ranolazină (2,2% față de 1,0% în grupul placebo). De asemenea, accidentul ischemic tranzitoriu a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ranolazină 1000 mg de 2 ori pe zi comparativ cu placebo (1,0% față de 0,2%, respectiv); cu toate acestea, incidența accidentului vascular cerebral a fost similară între grupurile de tratament (ranolazină 1,7% față de placebo 1,5%).

Vârstnici, insuficiență renală și greutate corporală scăzută: În general, evenimentele adverse au apărut mai frecvent printre pacienții vârstnici și printre cei cu insuficiență renală. Totuși, tipurile de evenimente apărute la aceste subgrupuri au fost similare cu cele observate la populația generală. Dintre cele mai frecvent raportate, următoarele evenimente au apărut mai frecvent cu Ranexa (frecvențe corectate față de placebo) la vârstnici (≥ 75 de ani) decât la pacienții mai tineri (< 75 de ani): constipație (8% comparativ cu 5%), greață (6% comparativ cu 3%), hipotensiune arterială (5% comparativ cu 1%) și vărsături (4% comparativ cu 1%).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei ≥ 30 –80 ml/min) în comparație cu cei cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min), cele mai frecvent raportate evenimente și frecvențele corectate față de placebo au inclus: constipație (8% comparativ cu 4%), amețea (7% comparativ cu 5%) și greață (4% comparativ cu 2%).

În general, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate la pacienții cu greutate corporală scăzută (< 60 kg) au fost similare cu cele raportate la pacienții cu greutate mai mare (> 60 kg); totuși, frecvențele corectate față de placebo ale următoarelor evenimente adverse frecvente au fost mai mari la cei cu greutate corporală scăzută decât la cei cu greutate mai mare: greață (14% comparativ cu 2%), vărsături (6% comparativ cu 1%) și hipotensiune arterială (4% comparativ cu 2%).

Rezultate de laborator: S-au observat creșteri mici, reversibile, nesemnificative clinic ale valorilor creatininei serice la subiecți sănătoși și la pacienți tratați cu Ranexa. Nu a existat toxicitate renală în relație cu aceste rezultate. Un studiu al funcției renale la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere a clearance-ului creatininei, fără nici o modificare a ratei filtrării glomerulare, în concordanță cu inhibarea secreției tubulare a creatininei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Într-un studiu al tolerabilității dozelor orale mari la pacienții cu angină pectorală, incidența amețelii, a greții și a vărsăturilor a crescut dependent de doză. Într-un studiu al supradozei administrate intravenos la voluntari sănătoși, în plus față de aceste reacții adverse s-au observat diplopie, letargie și sincopă. În caz de supradozaj, pacientul trebuie să fie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Deoarece aproximativ 62% din ranolazină este legată de proteinele plasmatică, este puțin probabil clearance-ul complet prin hemodializă.

În experiența de după punerea pe piață au existat raportări de supradozaj intenționat cu Ranexa, ca atare sau în asociere cu alte medicamente, cu evoluție letală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB18

Mecanism de acțiune: Mecanismul de acțiune al ranolazinei este în mare măsură necunoscut.

Ranolazina poate avea unele efecte antianginoase prin inhibarea curentului tardiv de sodiu din celulele cardiace. Aceasta reduce acumularea intracelulară de sodiu și, ca urmare, scade supraîncărcarea intracelulară cu calciu. Ranolazina, prin acțiunea sa de scădere a curentului tardiv de sodiu, se consideră că reduce acest dezechilibru ionic intracelular din timpul ischemiei. Se așteaptă ca această

reducere a supraîncălcării intracelulare cu calciu să îmbunătățească relaxarea miocardică și, ca urmare, să scadă rigiditatea diastolică a ventriculului stâng. Evidența clinică a inhibării curentului tardiv de sodiu prin ranolazină este dată de scurtarea considerabilă a intervalului QTc și de o îmbunătățire a relaxării diastolice într-un studiu deschis la 5 pacienți cu sindrom de interval QT lung (LQT3 având mutația genetică SCN5A ΔKPQ).

Aceste efecte nu depind de schimbările frecvenței cardiace, ale presiunii sanguine sau de vasodilatație.

Efecte farmacodinamice

Efecte hemodinamice: în cadrul unor studii controlate au fost observate scăderi minime ale frecvenței cardiace medii (< 2 bătăi pe minut) și ale presiunii sistolice medii (< 3 mm Hg) la pacienți tratați fie numai cu ranolazină, fie în asociere cu alte medicamente antianginoase.

Efecte electrocardiografice: La unii pacienți tratați cu Ranexa au fost observate creșteri ale intervalului QTc legate de doză și de concentrația plasmatică (aproximativ 6 msec la 1000 mg de două ori pe zi), reduceri ale amplitudinii undei T și, în unele cazuri, unde T crestate. Se crede că aceste efecte ale ranolazinei asupra traseului electrocardiogramelor rezultă din inhibarea curentului de potasiu rapid rectificat, care prelungește potențialul de acțiune ventricular, și din inhibarea curentului tardiv de sodiu, care scurtează potențialul de acțiune ventricular. O analiză populațională a datelor combinate de la 1308 pacienți și voluntari sănătoși a demonstrat o creștere mică a QTc de la valoarea de bază de 2,4 msec per 1000 ng/ml concentrație plasmatică de ranolazină. Această valoare este în conformitate cu datele provenind din studii clinice pivot, unde, modificările medii față de valoarea de bază a QTcF (cu corecție Fridericia) după doze de 500 și 750 mg de două ori pe zi au fost de 1-9, respectiv de 4,9 msec. Panta a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă clinic.

Rezultatele unui studiu larg privind mortalitatea (MERLIN-TIMI 36) la 6560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, au arătat că nu există diferențe între Ranexa și placebo în ceea ce privește riscul mortalității generale (riscul relativ ranolazină:placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazină:placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor cardiace documentate (3,0% comparativ cu 3,1%).

Nu s-au observat efecte proaritmice la 3162 pacienți tratați cu Ranexa în urma monitorizării Holter timp de 7 zile în cadrul studiului MERLIN-TIMI 36. S-a înregistrat o incidență semnificativ mai mică a aritmiilor la pacienți tratați cu Ranexa (80%) comparativ cu placebo (87%), incluzând tahicardia ventriculară ≥ 8 bătăi (5% comparativ cu 8%).

Eficacitate și siguranță clinică: Studiile clinice au demonstrat că eficacitatea și siguranța utilizării Ranexa în tratamentul pacienților cu angină pectorală cronică, atât în monoterapie, cât și în cazul în care beneficiile administrării altor medicamente antianginoase au fost sub nivelul optim.

În cadrul studiului pivot, CARISA, s-a adăugat Ranexa la tratamentul cu atenolol 50 mg o dată pe zi, amlodipină 5 mg o dată pe zi sau diltiazem 180 mg o dată pe zi. Au fost aleși aleator opt sute douăzeci și trei pacienți (23% femei) pentru a li se administra timp de 12 săptămâni tratament cu Ranexa 750 mg de două ori pe zi, 1000 mg de două ori pe zi sau placebo. Ranexa a demonstrat o eficacitate mai mare decât placebo în prelungirea timpului de efort fizic la concentrația plasmatică minimă la 12 săptămâni pentru ambele doze studiate, atunci când a fost utilizat ca tratament adjuvant. Totuși, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește durata efortului în cazul celor două doze (24 de secunde în comparație cu placebo $p \leq 0,03$).

Administrarea Ranexa a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de atacuri anginoase pe săptămână și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă, în comparație cu placebo. În timpul tratamentului nu s-a dezvoltat toleranță la ranolazină și nu s-a observat o creștere de rebound a atacurilor anginoase în urma întreruperii bruște a tratamentului. Îmbunătățirea duratei efortului la femei a reprezentat aproximativ 33% din îmbunătățirea duratei efortului la bărbați, la o doză de 1000 mg de două ori pe zi. Totuși, s-au înregistrat reduceri similare ale frecvenței atacurilor anginoase și ale consumului de nitroglicerină la femei și la bărbați. Datorită legăturii dintre doză și reacțiile

adverse și eficacității similare obținute la administrarea de 750 mg și 1000 mg de două ori pe zi, se recomandă o doză maximă de 750 mg zilnic.

Într-un al doilea studiu, ERICA, s-a adăugat Ranexa la tratamentul cu amlodipină 10 mg o dată pe zi (doza maximă indicată pe etichetă). Au fost aleși aleator cinci sute șazeci și cinci pacienți pentru a li se administra o doză inițială de 500 mg Ranexa de două ori pe zi sau placebo timp de o săptămână, urmată de o perioadă de 6 săptămâni de tratament cu Ranexa 1000 mg de două ori pe zi sau placebo, în plus față de tratamentul concomitent cu amlodipină 10 mg o dată pe zi. 45% din populația studiată a primit în plus și nitrați cu acțiune prelungită. Administrarea Ranexa a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de atacuri anginoase pe săptămână ($p = 0,028$) și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă ($p = 0,014$), în comparație cu lotul placebo. Atât numărul mediu de atacuri anginoase, cât și numărul de comprimate de nitroglicerină consumate au scăzut cu aproximativ unu pe săptămână.

În cadrul studiului principal de stabilire a dozei, MARISA, ranolazina a fost folosită în monoterapie. Au fost aleși aleator o sută nouăzeci și unu pacienți în vederea tratamentului cu Ranexa 500 mg de două ori pe zi, 1000 mg de două ori pe zi, 1500 mg de două ori pe zi și combinat cu placebo, fiecare pentru o săptămână, într-un studiu încrucișat. Ranexa a fost semnificativ superior față de placebo în prelungirea duratei efortului, a timpului scurs până la apariția anginei și a timpului scurs până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST pentru toate dozele studiate, observându-se o relație între doză și răspuns. Îmbunătățirea duratei efortului a fost semnificativă statistic în comparație cu placebo pentru toate cele trei doze de ranolazină, de la 24 de secunde la 500 mg de două ori pe zi la 46 secunde la 1500 mg de două ori pe zi, indicând o relație doză-răspuns. În cadrul acestui studiu, cea mai lungă durată a efortului s-a înregistrat la grupul căruia i s-a administrat 1500 mg; totuși, deoarece incidența reacțiilor adverse a înregistrat o creștere disproporționată, efectul administrării dozei de 1500 mg nu a mai fost studiat.

În cadrul unui studiu extins (MERLIN-TIMI 36) la 6560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, nu a existat nici o diferență între riscul de mortalitate indiferent de cauză (riscul relativ ranolazină:placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazină:placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor simptomatice documentate (3,0% în comparație cu 3,1%) dintre Ranexa și placebo, atunci când s-a adăugat la terapia standard (incluzând beta-blocante, blocante ale canalului de calciu, nitrați, antiagregante plachetare, medicamente hipolipemice și inhibitori ai ECA). Aproximativ jumătate din pacienții din cadrul studiului MERLIN-TIMI 36 au prezentat angină pectorală în antecedente. Rezultatele indică faptul că durata efortului a fost cu 31 secunde mai mare la pacienții tratați cu ranolazină față de placebo ($p = 0,002$). Chestionarul Seattle privind angina pectorală a indicat efecte semnificative asupra mai multor parametri, inclusiv frecvența anginei ($p < 0,001$), în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În studiile clinice controlate, populația non-caucaziană a fost inclusă într-o mică proporție; prin urmare, nu au putut fi trase concluzii în ceea ce privește efectul și siguranța la non-caucazieni.

Într-un studiu de fază 3, dublu-orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente (RIVER-PCI), la 2604 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu antecedente de angină pectorală cronică și revascularizare incompletă după o intervenție coronariană percutanată (PCI), pacienților le-a fost crescută doza până la 1000 mg de 2 ori pe zi (doza nu este aprobată în RCP-ul actual). Nu a apărut nicio diferență semnificativă în obiectivul primar compozit (timpul până la prima apariție a revascularizării secundară ischemiei sau spitalizării fără revascularizare secundară ischemiei) în grupul ranolazină (26,2%) comparativ cu grupul placebo (28,3%), grad de pericolozitate 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Riscul mortalității de orice cauză, decesele de cauză cardiovasculară sau evenimentele adverse cardiovasculare majore (MACE) și spitalizarea în urma instalării insuficienței cardiace au fost similare între grupurile de tratament din populația totală; cu toate acestea, MACE au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani tratați cu ranolazină, comparativ cu placebo (17,0% față de 11,3%, respectiv); în plus, a existat o creștere numerică a mortalității de orice cauză la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (9,2% față de 5,1%, $p=0,074$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală de Ranexa, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în mod obișnuit între 2 și 6 ore de la administrare. Starea de echilibru este realizată, în general, în decurs de 3 zile de administrare a dozei de două ori pe zi.

Absorbție: Valoarea medie a biodisponibilității absolute a ranolazinei după administrarea orală a comprimatelor de ranolazină cu eliberare imediată este cuprinsă între 35–50%, cu mari variații inter-individuale. Expunerea la Ranexa crește mai mult decât proporțional cu doza. S-a înregistrat o creștere de 2,5 până la de 3 ori a ASC la starea de echilibru, deoarece doza a fost mărită de la 500 mg la 1000 mg de două ori pe zi. În cadrul unui studiu farmacocinetic la voluntari sănătoși, C_{max} la starea de echilibru, a fost, în medie, de aproximativ 1770 (DS 1040) ng/ml și ASC_{0-12} la starea de echilibru, a fost, în medie, de 13700 (DS 8290) ng x h/ml după o doză de 500 mg de două ori pe zi. Alimentația nu a afectat viteza și mărimea absorbției de ranolazină.

Distribuție: Aproximativ 62% din ranolazină este legată de proteinele plasmatică, în special de alfa-1 acid glicoproteină și în proporție mică de albumină. La starea de echilibru, volumul mediu de distribuție (V_{ss}) este de aproximativ 180 l.

Eliminare: Ranolazina este eliminată în principal prin metabolizare. Mai puțin de 5% din doză este excretată nemodificată prin urină și fecale. După administrarea orală a unei singure doze de 500 mg de [^{14}C]-ranolazină la subiecți sănătoși, 73% din radioactivitate s-a regăsit în urină și 25% în fecale.

Clearance-ul ranolazinei este dependent de doză, scăzând o dată cu creșterea dozei. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 2–3 ore după administrarea intravenoasă. La starea de echilibru, după administrarea orală de ranolazină, timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 7 ore, datorită eliminării limitate de viteza absorbției.

Biotransformare: Ranolazina este metabolizată rapid și în proporție mare. La adulții tineri sănătoși, ranolazina reprezintă aproximativ 13% din radioactivitatea plasmatică după o singură doză orală de 500 mg de [^{14}C]-ranolazină. A fost identificat un număr mare de metaboliți în plasma umană (47 de metaboliți), în urină (> 100 de metaboliți) și în fecale (25 de metaboliți). Au fost identificate 14 căi principale, dintre care O-demetilarea și N-dezalchilarea sunt cele mai importante. Studiile *in vitro* folosind microzomi hepatici umani indică faptul că ranolazina este metabolizată în primul rând de către CYP3A4, dar, de asemenea, și de CYP2D6. La o doză de 500 mg de două ori pe zi, subiecții fără activitate a CYP2D6 (metabolizatori lenți, ML) au prezentat ASC cu 62% mai mare decât subiecții cu capacitate rapidă de metabolizare CYP2D6 (metabolizatori rapizi, MR). Diferența corespunzătoare la o doză de 1000 mg de două ori pe zi a fost de 25%.

Grupuri speciale

Influența diferiților factori asupra farmacocineticii ranolazinei a fost evaluată printr-un studiu farmacocinetic populațional la 928 pacienți cu angină pectorală și subiecți sănătoși.

Influența sexului: Sexul nu are nici o influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici.

Pacienți vârstnici: Considerată izolat, vârsta nu are nici o influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici. Totuși, persoanele vârstnice pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită scăderii funcției renale legate de vârstă.

Greutatea corporală: Comparativ cu subiecții care cântăresc 70 kg, s-a estimat că expunerea a fost de aproximativ 1,4 ori mai mare la subiecții care cântăresc 40 kg.

ICC: S-a estimat că ICC NYHA Clasa III și IV au prezentat concentrații plasmatică de 1,3 ori mai mari.

Insuficiență renală: În cadrul unui studiu de evaluare a influenței funcției renale asupra farmacocineticii ranolazinei, ASC a ranolazinei a fost în medie de 1,7 până la de 2 ori mai mare la

subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. A existat o mare variabilitate inter-individuală a ASC la subiecții cu insuficiență renală. ASC a metaboliților a crescut o dată cu scăderea funcției renale. ASC a metabolitului farmacologic activ al ranolazinei a crescut de 5 ori la pacienții cu insuficiență renală severă.

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, s-a estimat o creștere de 1,2 ori a expunerii la ranolazină la subiecții cu insuficiență moderată (clearance al creatininei 40 ml/min). La subiecții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 10–30 ml/min), s-a estimat o creștere a expunerii la ranolazină de 1,3–1,8 ori.

Influența dializei asupra farmacocineticii ranolazinei nu a fost evaluată.

Insuficiență hepatică: Farmacocinetica ranolazinei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu există date la pacienți cu insuficiență hepatică severă. ASC a ranolazinei nu a fost afectată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, dar a crescut de 1,8 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prelungirea QT a fost mult mai pronunțată la acești pacienți.

Copii și adolescenți: Parametrii farmacocinetici ai ranolazinei nu au fost studiați la copii și adolescenți (< 18 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor clinice nu s-au observat reacții adverse, dar au fost înregistrate la animale, la concentrații similare cu expunerea clinică, după cum urmează: ranolazina s-a asociat cu convulsii și a crescut mortalitatea la șobolani și câini la concentrații plasmatice de aproximativ 3 ori mai mari decât doza clinică maximă propusă.

Studiile de toxicitate cronică la șobolani au indicat faptul că tratamentul s-a asociat cu modificări adrenergice la expuneri ușor mai mari decât cele observate la pacienți. Acest efect este asociat cu concentrații plasmatice crescute de colesterol. Nu s-au înregistrat modificări similare la om. La om, nu s-a observat nici un efect asupra axei corticosuprarenaliene.

În studiile pe termen lung de carcinogenitate, la doze de ranolazină de până la 50 mg/kg și zi (150 mg/m² și zi) la șoareci și 150 mg/kg și zi (900 mg/m² și zi) la șobolani, nu s-au înregistrat creșteri relevante ale incidenței nici unui tip de tumoră. Aceste doze sunt echivalente cu de 0,1, respectiv de 0,8 ori doza maximă recomandată la om de 2 grame calculată în mg/m², reprezentând doza maximă tolerată la aceste specii.

La masculii și femelele de șobolan, administrarea orală de ranolazină, care a produs expuneri (ASC) de 3,6 ori, respectiv 6,6 ori mai mari decât se aștepta la om, nu a avut efecte asupra fertilității.

Au fost efectuate studii de toxicitate embriofetală la șobolani și iepuri: nu au fost observate efecte la fetușii de iepure atunci când mamele au fost expuse la concentrații plasmatice (ASC) de ranolazină similare cu cele așteptate la om. La șobolani, nu au fost observate efecte asupra fetușilor atunci când mamele au fost expuse la niveluri de două ori mai mari (ASC) decât cele preconizate la om, în timp ce greutatea fetală scăzută și osificarea redusă au fost observate atunci când mamele au fost expuse la concentrații de 7,5 ori mai mari decât la oameni. Mortalitatea post – natală a puilor nu a fost înregistrată atunci când expunerea mamelor care alăptează a fost de 1,3 ori mai mare decât cea estimată la om, în timp ce, la expunerea de 3 ori mai mare, a fost înregistrată mortalitate post – natală, concomitent cu evidențierea excreției de ranolazină în laptele de șobolan. Nu au fost observate reacții adverse la șobolani nou – născuți la niveluri de expunere similare cu cele observate la oameni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Excipienți pentru toate comprimatele de ranolazină cu eliberare prelungită:

Ceară Carnauba

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)

Celuloză microcristalină

Hidroxid de sodiu

Dioxid de titan

Excipienți suplimentari pentru comprimatul de 500 mg:

Macrogol

Alcool polivinilic- parțial hidrolizat

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj blister: 5 ani

Ambalaj flacon: 4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC-aluminiu cu 15 sau 20 comprimate per carduri de blistere. Fiecare cutie conține 2, 3 sau 5 carduri de blistere (30, 60 sau 100 de comprimate) sau un flacon din PEID conținând 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/462/003 60 comprimate în blister

EU/1/08/462/004 60 comprimate în flacon

EU/1/08/462/009 30 comprimate în blister

EU/1/08/462/010 100 comprimate în blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 iulie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 6 martie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 750 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ranolazină 750 mg.

Excipienți: Fiecare comprimat conține 0,04 mg colorantul azo E102 și 12,0 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate de formă ovală, de culoare verde deschis, gravate pe o parte cu 750.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ranexa este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor calciului).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Ranexa este disponibil sub formă de comprimate cu eliberare prelungită de 375 mg, 500 mg și 750 mg.

Adulți: Doza inițială recomandată de Ranexa este de 375 mg de două ori pe zi. După 2–4 săptămâni doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi și, în funcție de răspunsul pacientului, crescută în continuare la o doză maximă recomandată de 750 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1)

Dacă un pacient prezintă evenimente adverse legate de tratament (de exemplu amețeală, greață sau vărsături), poate fi necesară scăderea dozei de Ranexa la 500 mg sau 375 mg de două ori pe zi. Dacă simptomele nu se rezolvă după reducerea dozei, tratamentul trebuie întrerupt.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P): Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții tratați cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu: diltiazem, fluconazol, eritromicină) sau inhibitori ai gp-P (de exemplu: verapamil, ciclosporină) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Insuficiență renală: Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la medie (clearance al creatininei 30–80 ml/min) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2). Ranexa este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență hepatică: Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ranexa este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici: Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4). Aceștia pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită reducerii funcției renale legate de vârstă (vezi pct. 5.2). Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la vârstnici (vezi pct. 4.8).

Greutate corporală scăzută: Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții cu greutate scăzută (≤ 60 kg). Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu greutate scăzută (vezi pct. 4.4, 4.8, și 5.2).

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC): Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Ranexa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele de Ranexa trebuie înghițite întregi și nu trebuie sparte, rupte sau mestecate. Pot fi luate cu sau fără mâncare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrare concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori ai proteazei HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă de antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină) sau din clasa III (de exemplu: dofetilidă, sotalol), altele decât amiodarona.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prescrierea și creșterea dozei de ranolazină trebuie făcută cu prudență la pacienții la care este de așteptat o expunere crescută:

- Administrare concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Administrare concomitentă de inhibitori ai gp-P (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- Insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Vârstnici (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Pacienți cu greutate scăzută (≤ 60 kg) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).
- Pacienți cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La pacienții care prezintă o combinație a acestor factori sunt de așteptat creșteri suplimentare ale expunerii. Este posibil să apară reacții adverse dependente de doză. Dacă se utilizează Ranexa la pacienți care prezintă o combinație a mai multor astfel de factori, trebuie monitorizate frecvent reacțiile adverse, doza trebuie redusă, iar tratamentul întrerupt, dacă este necesar.

Riscul expunerii crescute care conduce la evenimente adverse în diferitele subgrupuri este mai mare la pacienții fără activitate a CYP2D6 (metabolizatori lenti, ML), decât la pacienții cu capacitate rapidă de metabolizare a CYP2D6 (metabolizatori rapizi, MR) (vezi pct. 5.2). Măsurile de precauție de mai sus se bazează pe riscul pe care îl prezintă pacienții CYP2D6 ML, și sunt necesare în cazurile în care nu se cunoaște statusul CYP2D6. Măsurile de precauție sunt mai puțin necesare în cazul pacienților CYP2D6 MR. Dacă a fost determinat statusul CYP2D6 al pacientului (de exemplu, prin genotipare) sau era cunoscut anterior ca fiind MR, Ranexa poate fi utilizat cu precauție la acești pacienți, în cazul în care prezintă o combinație a mai multor factori de risc dintre cei prezentați mai sus.

Prelungirea intervalului QT: În funcție de doză, ranolazina blochează I_{Kr} și prelungește intervalul QTc. O analiză populațională a datelor combinate de la pacienți și de la voluntari sănătoși a demonstrat că panta graficului QTc în funcție de concentrația plasmatică a fost estimată la 2,4 msec la 1000 ng/ml, ceea ce echivalează aproximativ cu o creștere de 2 - 7 msec peste intervalul concentrației plasmatice a ranolazinei în doză de 500 până la 1000 mg de două ori pe zi. Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție când tratăm pacienți cu antecedente congenitale sau familiale de sindrom de QT lung, la pacienți cu o prelungire a intervalului QT dobândită cunoscută și la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc (vezi și pct. 4.5).

Interacțiuni intermedicamentoase: Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 este de așteptat să ducă la lipsa eficacității. Ranexa nu trebuie utilizat la pacienți tratați cu inductori ai CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală: Funcția renală scade odată cu vârsta și de aceea este important să controlăm funcția renală la intervale regulate în timpul tratamentului cu ranolazină (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.2).

Lactoză: Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză un trebuie să utilizeze acest medicament.

Colorantul azo E102: Acest medicament conține colorantul azo E102, care poate produce reacții alergice.

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat cu eliberare prelungită, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra ranolazinei

Inhibitori ai CYP3A4 sau ai gp-P: Ranolazina este un substrat al citocromului CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 cresc concentrația plasmatică de ranolazină. De asemenea, potențialul apariției evenimentelor adverse în funcție de doză (de exemplu: greață, amețeală) poate crește odată cu creșterea concentrațiilor plasmatice. Tratamentul concomitent cu ketoconazol 200 mg de două ori pe zi a condus la creșterea ASC a ranolazinei de 3,0– până la de 3,9 ori în timpul tratamentului cu ranolazină. Este contraindicată asocierea ranolazinei cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează HIV, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) (vezi pct. 4.3). Sucul de grepfrut este, de asemenea, un inhibitor potent al CYP3A4.

Diltiazem (180 până la 360 mg o dată pe zi), un inhibitor potent moderat al CYP3A4, produce creșteri dependente de doză ale concentrației medii constante a ranolazinei de 1,5 până la 2,4 ori. Se recomandă o stabilire atentă a dozei de Ranexa la pacienții tratați cu diltiazem și alți inhibitori moderat potenți ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicină, fluconazol). Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Ranexa (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Ranolazina este un substrat pentru gp-P. Inhibitorii gp-P (de exemplu: ciclosporină, verapamil) cresc concentrațiile plasmatice de ranolazină. Verapamil (120 mg de trei ori pe zi) crește concentrația constantă de ranolazină de 2,2 ori. Se recomandă o stabilire atentă a dozei de Ranexa la pacienții tratați cu inhibitori ai gp-P. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Ranexa (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai CYP3A4: Rifampicina (600 mg o dată pe zi) scade concentrația constantă de ranolazină cu aproximativ 95%. Trebuie evitată inițierea tratamentului cu Ranexa în timpul administrării inductorilor CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, sunătoare) (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2D6: Ranolazina este metabolizată parțial de către CYP2D6; prin urmare, inhibitorii acestei enzime pot crește concentrațiile plasmatice de ranolazină. Inhibitorul potent al CYP2D6, paroxetina, în doză de 20 mg o dată pe zi, a crescut concentrația plasmatică constantă de ranolazină în doză de 1000 mg de două ori pe zi în medie de 1,2 ori. Nu este necesară nici o ajustare a dozei. La o doză de 500 mg de două ori pe zi, administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP2D6 poate avea drept rezultat o creștere a ASC a ranolazinei de aproximativ 62%.

Efectele ranolazinei asupra altor medicamente

Ranolazina este un inhibitor moderat-potent al gp-P și un inhibitor slab al CYP3A4, putând crește concentrația plasmatică substratelor gp-P sau CYP3A4. Distribuția tisulară a medicamentelor transportate de gp-P poate fi crescută.

Deoarece RANEXA poate determina creșterea concentrației plasmatice a medicamentelor ce reprezintă substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu, simvastatina, lovastatina) și a medicamentelor ce reprezintă substraturi CYP3A4 și cu indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus) poate fi necesară ajustarea dozelor din aceste medicamente.

Datele disponibile sugerează că ranolazina este un inhibitor slab al CYP2D6. Ranexa 750 mg de două ori pe zi, crește concentrația plasmatică a metoprololului de 1,8 ori. Ca urmare, expunerea la metoprolol sau alte substraturi ale CYP2D6 (de exemplu: propafenona și flecainida sau, într-o măsură mai mică la antidepresive triciclice și antipsihotice) poate fi crescută în timpul administrării concomitente cu Ranexa și pot fi necesare doze mai mici din aceste medicamente.

Nu a fost evaluat potențialul inhibării CYP2B6. Se recomandă precauție în cursul administrării concomitente cu substraturi ale CYP2B6 (de exemplu: bupropionă, efavirenz, ciclofosfamidă).

Digoxină: S-a raportat o creștere a concentrației plasmatice de digoxină în medie de 1,5 ori când se administrează concomitent Ranexa și digoxină. De aceea, concentrația plasmatică a digoxinei trebuie monitorizată de la inițierea până la terminarea tratamentului cu Ranexa.

Simvastatină: Metabolizarea și clearance-ul simvastatinei sunt dependente în mare măsură de CYP3A4. Ranexa 1000 mg de două ori pe zi crește concentrația plasmatică a simvastatin lactonei, a acidului simvastatinic de aproximativ 2 ori. Rabdomioliza a fost asociată cu doze mari de simvastatină și cazuri de rabdomioliză au fost observate în experiența de după punerea pe piață la pacienții cărora li s-au administrat Ranexa și simvastatină. Trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg o dată pe zi la pacienții la care se administrează Ranexa în orice doză.

Atorvastatina: Ranexa 1000 mg de două ori pe zi a crescut C_{max} și ASC ale atorvastatinei 80 mg, o dată pe zi, de 1,4 și respectiv, 1,3 ori și a modificat C_{max} și ASC ale metabolizatorilor atorvastatinei în proporție de mai puțin de 35%. Limitarea dozei de atorvastatină și o monitorizare clinică adecvată pot fi luate în considerare atunci când se administrează Ranexa.

Limitarea dozei altor statine, metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu lovastatină), poate fi luată în considerare atunci când se administrează Ranexa.

Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus: creșterea concentrației plasmatice a tacrolimus, un substrat al CYP3A4 a fost observată la pacienți după administrarea ranolazinei. În cazul co-administrării Ranexa cu tacrolimus se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus. Acest lucru este recomandat și pentru alte medicamente ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și au un indice terapeutic mic (de exemplu ciclosporina, sirolimus, everolimus).

Medicamente transportate de cationi organici Transporter-2 (OCT2): Expunerea plasmatică de metformin (1000 mg de două ori pe zi) a crescut de 1,4 și 1,8 ori la subiecții cu diabet zaharat tip 2 în

cazul administrării concomitente cu Ranexa 500 mg și respectiv, 1000 mg de două ori pe zi. Expunerea altor substraturi OCT2, incluzând dar fără a se limita la pindolol și vareniclină, poate fi redusă în mod similar.

Există un risc teoretic ca tratamentul concomitent cu ranolazina și alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc, să dea naștere unei interacțiuni farmacodinamice și să crească riscul posibil de aritmii ventriculare. Exemple de astfel de medicamente includ anumite antihistaminice (de exemplu: terfenadina, astemizolul, mizolastina), anumite antiaritmice (de exemplu: chinidina, disopiramida, procainamida), eritromicina și antidepressivele triciclice (de exemplu: imipramina, doxepina, amitriptilina).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina: Există date limitate privind utilizarea ranolazinei la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate embrionară (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Ranexa nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă ranolazina este excretată prin laptele matern la om. Datele farmacodinamice/ toxicologice existente obținute la șobolani au evidențiat excreția ranolazinei în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3). Riscul nu poate fi exclus pentru copilul alăptat. Ranexa nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea: La animale, studiile cu privire la funcția de reproducere au evidențiat lipsa efectelor adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște efectul ranolazinei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Ranexa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ranexa poate produce amețeală, vedere încețoșată, diplopie, stare de confuzie, coordonare anormală și halucinații (vezi pct. 4.8), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

La pacienții tratați cu Ranexa, reacțiile adverse sunt, în general, ușoare spre moderate ca severitate și apar adesea în primele două săptămâni de tratament. Acestea au fost raportate în cadrul programului de dezvoltare clinică de fază 3, care a inclus un număr total de 1030 pacienți cu angină cronică tratați cu Ranexa.

Evenimentele adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratament sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie, scăderea apetitului alimentar, deshidratare.

Rare: hiponatremie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: anxietate, insomnie, stare confuzională, halucinații.

Rare: dezorientare.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeală, cefalee.

Mai puțin frecvente: letargie, sincopă, hipoestezie, somnolență, tremor, amețeală posturală, parestzie.

Rare: amnezie, nivel scăzut de conștiență, pierderea conștienței, coordonare anormală, tulburări de mers, parosmie.

Cu frecvență necunoscută: mioclonus

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată, tulburări de vedere, diplopie.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij, tinitus.

Rare: deteriorarea auzului.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: bufeuri, hipotensiune arterială

Rare: extremități reci, hipotensiune ortostatică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, tuse, epistaxis.

Rare: durere în gât.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație, vărsături, greață.

Mai puțin frecvente: durere abdominală, uscăciunea mucoasei bucale, dispepsie, flatulență, disconfort gastric.

Rare: pancreatită, duodenită erozivă, hipoestezie orală.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit, hiperhidroză.

Rare: angioedem, dermatită alergică, urticarie, transpirații reci, erupție cutanată tranzitorie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: extremități dureroase, crampe musculare, tumefacție articulară, slăbiciune musculară.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: disurie, haematurie, cromaturie.

Rare: insuficiență renală acută, retenție urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie.

Mai puțin frecvente: oboseală, edeme periferice.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creatininemie crescută, urée sanguină crescută, interval corectat QT prelungit, număr crescut de plachete sanguine sau de leucocite, scădere în greutate.

Rare: valori serice crescute ale enzimelor hepatice.

Profilul evenimentelor adverse a fost, în general, similar cu cel din studiul MERLIN-TIMI 36. În acest studiu efectuat pe termen lung, a fost raportată, de asemenea, insuficiență renală acută cu o incidență mai mică de 1% la pacienții tratați cu placebo și la pacienții tratați cu ranolazină. Evaluările făcute la pacienții considerați a avea un risc mai mare de evenimente adverse când sunt tratați cu alte medicamente antianginoase, de exemplu pacienți cu diabet zaharat, insuficiență cardiacă clasa I și II sau boală obstructivă a căilor respiratorii, au confirmat că aceste condiții nu s-au asociat cu creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale incidenței evenimentelor adverse.

A fost observată o incidență crescută a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu ranolazină în studiul RIVER-PCI (vezi pct. 5.1), unde pacienților cu revascularizare incompletă post-PCI li s-au

administrat ranolazină până la 1000 mg de 2 ori pe zi sau placebo pentru aproximativ 70 săptămâni. În acest studiu, a existat o rată mai mare de raportare pentru insuficiență cardiacă congestivă în grupul cu ranolazină (2,2% față de 1,0% în grupul placebo). De asemenea, accidentul ischemic tranzitoriu a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ranolazină 1000 mg de 2 ori pe zi comparativ cu placebo (1,0% față de 0,2%, respectiv); cu toate acestea, incidența accidentului vascular cerebral a fost similară între grupurile de tratament (ranolazină 1,7% față de placebo 1,5%).

Vârstnici, insuficiență renală și greutate corporală scăzută: În general, evenimentele adverse au apărut mai frecvent printre pacienții vârstnici și printre cei cu insuficiență renală. Totuși, tipurile de evenimente apărute la aceste subgrupuri au fost similare cu cele observate la populația generală. Dintre cele mai frecvent raportate, următoarele evenimente au apărut mai frecvent cu Ranexa (frecvențe corectate față de placebo) la vârstnici (≥ 75 de ani) decât la pacienții mai tineri (< 75 de ani): constipație (8% comparativ cu 5%), greață (6% comparativ cu 3%), hipotensiune arterială (5% comparativ cu 1%) și vărsături (4% comparativ cu 1%).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei ≥ 30 –80 ml/min) în comparație cu cei cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min), cele mai frecvent raportate evenimente și frecvențele corectate față de placebo au inclus: constipație (8% comparativ cu 4%), amețeală (7% comparativ cu 5%) și greață (4% comparativ cu 2%).

În general, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate la pacienții cu greutate corporală scăzută (< 60 kg) au fost similare cu cele raportate la pacienții cu greutate mai mare (> 60 kg); totuși, frecvențele corectate față de placebo ale următoarelor evenimente adverse frecvente au fost mai mari la cei cu greutate corporală scăzută decât la cei cu greutate mai mare: greață (14% comparativ cu 2%), vărsături (6% comparativ cu 1%) și hipotensiune arterială (4% comparativ cu 2%).

Rezultate de laborator: S-au observat creșteri mici, reversibile, nesemnificative clinic ale valorilor creatininei serice la subiecți sănătoși și la pacienți tratați cu Ranexa. Nu a existat toxicitate renală în relație cu aceste rezultate. Un studiu al funcției renale la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere a clearance-ului creatininei, fără nici o modificare a ratei filtrării glomerulare, în concordanță cu inhibarea secreției tubulare a creatininei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Într-un studiu al tolerabilității dozelor orale mari la pacienții cu angină pectorală, incidența amețelii, a greții și a vărsăturilor a crescut dependent de doză. Într-un studiu al supradozei administrate intravenos la voluntari sănătoși, în plus față de aceste reacții adverse s-au observat diplopie, letargie și sincopă. În caz de supradozaj, pacientul trebuie să fie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Deoarece aproximativ 62% din ranolazină este legată de proteinele plasmatiche, este puțin probabil clearance-ul complet prin hemodializă.

În experiența de după punerea pe piață au existat raportări de supradozaj intenționat cu Ranexa, ca atare sau în asociere cu alte medicamente, cu evoluție letală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB18

Mecanism de acțiune: Mecanismul de acțiune al ranolazinei este în mare măsură necunoscut. Ranolazina poate avea unele efecte antianginoase prin inhibarea curentului tardiv de sodiu din celulele cardiace. Aceasta reduce acumularea intracelulară de sodiu și, ca urmare, scade supraîncărcarea intracelulară cu calciu. Ranolazina, prin acțiunea sa de scădere a curentului tardiv de sodiu, se consideră că reduce acest dezechilibru ionic intracelular din timpul ischemiei. Se așteaptă ca această reducere a supraîncărcării intracelulare cu calciu să îmbunătățească relaxarea miocardică și, ca urmare, să scadă rigiditatea diastolică a ventriculului stâng. Evidența clinică a inhibării curentului tardiv de sodiu prin ranolazină este dată de scurtarea considerabilă a intervalului QTc și de o îmbunătățire a relaxării diastolice într-un studiu deschis la 5 pacienți cu sindrom de interval QT lung (LQT3 având mutația genetică SCN5A ΔKPQ).

Aceste efecte nu depind de schimbările frecvenței cardiace, ale presiunii sanguine sau de vasodilatație.

Efecte farmacodinamice

Efecte hemodinamice: în cadrul unor studii controlate au fost observate scăderi minime ale frecvenței cardiace medii (< 2 bătăi pe minut) și ale presiunii sistolice medii (< 3 mm Hg) la pacienți tratați fie numai cu ranolazină, fie în asociere cu alte medicamente antianginoase.

Efecte electrocardiografice: La unii pacienți tratați cu Ranexa au fost observate creșteri ale intervalului QTc legate de doză și de concentrația plasmatică (aproximativ 6 msec la 1000 mg de două ori pe zi), reduceri ale amplitudinii undei T și, în unele cazuri, unde T crestate. Se crede că aceste efecte ale ranolazinei asupra traseului electrocardiogramei rezultă din inhibarea curentului de potasiu rapid rectificat, care prelungește potențialul de acțiune ventricular, și din inhibarea curentului tardiv de sodiu, care scurtează potențialul de acțiune ventricular. O analiză populațională a datelor combinate de la 1308 pacienți și voluntari sănătoși a demonstrat o creștere mică a QTc de la valoarea de bază de 2,4 msec per 1000 ng/ml concentrație plasmatică de ranolazină. Această valoare este în conformitate cu datele provenind din studii clinice pivot, unde, modificările medii față de valoarea de bază a QTcF (cu corecție Fridericia) după doze de 500 și 750 mg de două ori pe zi au fost de 1-9, respectiv de 4,9 msec. Panta a fost mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă clinic.

Rezultatele unui studiu larg privind mortalitatea (MERLIN-TIMI 36) la 6560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, au arătat că nu există diferențe între Ranexa și placebo în ceea ce privește riscul mortalității generale (riscul relativ ranolazină:placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazină:placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor cardiace documentate (3,0% comparativ cu 3,1%).

Nu s-au observat efecte proaritmice la 3162 pacienți tratați cu Ranexa în urma monitorizării Holter timp de 7 zile în cadrul studiului MERLIN-TIMI 36. S-a înregistrat o incidență semnificativ mai mică a aritmiilor la pacienți tratați cu Ranexa (80%) comparativ cu placebo (87%), incluzând tahicardia ventriculară ≥ 8 bătăi (5% comparativ cu 8%).

Eficacitate și siguranță clinică: Studiile clinice au demonstrat că eficacitatea și siguranța utilizării Ranexa în tratamentul pacienților cu angină pectorală cronică, atât în monoterapie, cât și în cazul în care beneficiile administrării altor medicamente antianginoase au fost sub nivelul optim.

În cadrul studiului pivot, CARISA, s-a adăugat Ranexa la tratamentul cu atenolol 50 mg o dată pe zi, amlodipină 5 mg o dată pe zi sau diltiazem 180 mg o dată pe zi. Au fost aleși aleator opt sute douăzeci și trei pacienți (23% femei) pentru a li se administra timp de 12 săptămâni tratament cu Ranexa 750 mg de două ori pe zi, 1000 mg de două ori pe zi sau placebo. Ranexa a demonstrat o eficacitate mai mare decât placebo în prelungirea timpului de efort fizic la concentrația plasmatică minimă la 12 săptămâni pentru ambele doze studiate, atunci când a fost utilizat ca tratament adjuvant. Totuși, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește durata efortului în cazul celor două doze (24 de secunde în comparație cu placebo $p \leq 0,03$).

Administrarea Ranexa a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de atacuri anginoase pe săptămână și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă, în comparație cu placebo. În timpul

tratamentului nu s-a dezvoltat toleranță la ranolazină și nu s-a observat o creștere de rebound a atacurilor anginoase în urma întreruperii bruște a tratamentului. Îmbunătățirea duratei efortului la femei a reprezentat aproximativ 33% din îmbunătățirea duratei efortului la bărbați, la o doză de 1000 mg de două ori pe zi. Totuși, s-au înregistrat reduceri similare ale frecvenței atacurilor anginoase și ale consumului de nitroglicerină la femei și la bărbați. Datorită legăturii dintre doză și reacțiile adverse și eficacității similare obținute la administrarea de 750 mg și 1000 mg de două ori pe zi, se recomandă o doză maximă de 750 mg zilnic.

Într-un al doilea studiu, ERICA, s-a adăugat Ranexa la tratamentul cu amlodipină 10 mg o dată pe zi (doza maximă indicată pe etichetă). Au fost aleși aleator cinci sute șaiszeci și cinci pacienți pentru a li se administra o doză inițială de 500 mg Ranexa de două ori pe zi sau placebo timp de o săptămână, urmată de o perioadă de 6 săptămâni de tratament cu Ranexa 1000 mg de două ori pe zi sau placebo, în plus față de tratamentul concomitent cu amlodipină 10 mg o dată pe zi. 45% din populația studiată a primit în plus și nitrați cu acțiune prelungită. Administrarea Ranexa a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de atacuri anginoase pe săptămână ($p = 0,028$) și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă ($p = 0,014$), în comparație cu lotul placebo. Atât numărul mediu de atacuri anginoase, cât și numărul de comprimate de nitroglicerină consumate au scăzut cu aproximativ unu pe săptămână.

În cadrul studiului principal de stabilire a dozei, MARISA, ranolazina a fost folosită în monoterapie. Au fost aleși aleator o sută nouăzeci și unu pacienți în vederea tratamentului cu Ranexa 500 mg de două ori pe zi, 1000 mg de două ori pe zi, 1500 mg de două ori pe zi și combinat cu placebo, fiecare pentru o săptămână, într-un studiu încrucișat. Ranexa a fost semnificativ superior față de placebo în prelungirea duratei efortului, a timpului scurs până la apariția anginei și a timpului scurs până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST pentru toate dozele studiate, observându-se o relație între doză și răspuns. Îmbunătățirea duratei efortului a fost semnificativă statistic în comparație cu placebo pentru toate cele trei doze de ranolazină, de la 24 de secunde la 500 mg de două ori pe zi la 46 secunde la 1500 mg de două ori pe zi, indicând o relație doză-răspuns. În cadrul acestui studiu, cea mai lungă durată a efortului s-a înregistrat la grupul căruia i s-a administrat 1500 mg; totuși, deoarece incidența reacțiilor adverse a înregistrat o creștere disproporționată, efectul administrării dozei de 1500 mg nu a mai fost studiat.

În cadrul unui studiu extins (MERLIN-TIMI 36) la 6560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, nu a existat nici o diferență între riscul de mortalitate indiferent de cauză (riscul relativ ranolazină:placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazină:placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor simptomatice documentate (3,0% în comparație cu 3,1%) dintre Ranexa și placebo, atunci când s-a adăugat la terapia standard (incluzând beta-blocante, blocante ale canalului de calciu, nitrați, antiagregante plachetare, medicamente hipolipemiente și inhibitori ai ECA). Aproximativ jumătate din pacienții din cadrul studiului MERLIN-TIMI 36 au prezentat angină pectorală în antecedente. Rezultatele indică faptul că durata efortului a fost cu 31 secunde mai mare la pacienții tratați cu ranolazină față de placebo ($p = 0,002$). Chestionarul Seattle privind angina pectorală a indicat efecte semnificative asupra mai multor parametri, inclusiv frecvența anginei ($p < 0,001$), în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În studiile clinice controlate, populația non-caucaziană a fost inclusă într-o mică proporție; prin urmare, nu au putut fi trase concluzii în ceea ce privește efectul și siguranța la non-caucazieni.

Într-un studiu de fază 3, dublu-orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente (RIVER-PCI), la 2604 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu antecedente de angină pectorală cronică și revascularizare incompletă după o intervenție coronariană percutanată (PCI), pacienților le-a fost crescută doza până la 1000 mg de 2 ori pe zi (doza nu este aprobată în RCP-ul actual). Nu a apărut nicio diferență semnificativă în obiectivul primar compozit (timpul până la prima apariție a revascularizării secundară ischemiei sau spitalizării fără revascularizare secundară ischemiei) în grupul ranolazină (26,2%) comparativ cu grupul placebo (28,3%), grad de pericolozitate 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Riscul mortalității de orice cauză, decesele de cauză cardiovasculară sau evenimentele adverse cardiovasculare majore (MACE) și spitalizarea în urma instalării insuficienței cardiace au fost similare între grupurile de tratament din populația totală; cu toate acestea, MACE au fost raportate mai frecvent

la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani tratați cu ranolazină, comparativ cu placebo (17,0% față de 11,3%, respectiv); în plus, a existat o creștere numerică a mortalității de orice cauză la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (9,2% față de 5,1%, $p=0,074$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală de Ranexa, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în mod obișnuit între 2 și 6 ore de la administrare. Starea de echilibru este realizată, în general, în decurs de 3 zile de administrare a dozei de două ori pe zi.

Absorbție: Valoarea medie a biodisponibilității absolute a ranolazinei după administrarea orală a comprimatelor de ranolazină cu eliberare imediată este cuprinsă între 35–50%, cu mari variații inter-individuale. Expunerea la Ranexa crește mai mult decât proporțional cu doza. S-a înregistrat o creștere de 2,5 până la de 3 ori a ASC la starea de echilibru, deoarece doza a fost mărită de la 500 mg la 1000 mg de două ori pe zi. În cadrul unui studiu farmacocinetic la voluntari sănătoși, C_{max} la starea de echilibru, a fost, în medie, de aproximativ 1770 (DS 1040) ng/ml și ASC_{0-12} la starea de echilibru, a fost, în medie, de 13700 (DS 8290) ng x h/ml după o doză de 500 mg de două ori pe zi. Alimentația nu a afectat viteza și mărimea absorbției de ranolazină.

Distribuție: Aproximativ 62% din ranolazină este legată de proteinele plasmaticе, în special de alfa-1 acid glicoproteină și în proporție mică de albumină. La starea de echilibru, volumul mediu de distribuție (V_{ss}) este de aproximativ 180 l.

Eliminare: Ranolazina este eliminată în principal prin metabolizare. Mai puțin de 5% din doză este excretată nemodificată prin urină și fecale. După administrarea orală a unei singure doze de 500 mg de [^{14}C]-ranolazină la subiecți sănătoși, 73% din radioactivitate s-a regăsit în urină și 25% în fecale.

Clearance-ul ranolazinei este dependent de doză, scăzând o dată cu creșterea dozei. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 2–3 ore după administrarea intravenoasă. La starea de echilibru, după administrarea orală de ranolazină, timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 7 ore, datorită eliminării limitate de viteza absorbției.

Biotransformare: Ranolazina este metabolizată rapid și în proporție mare. La adulții tineri sănătoși, ranolazina reprezintă aproximativ 13% din radioactivitatea plasmatică după o singură doză orală de 500 mg de [^{14}C]-ranolazină. A fost identificat un număr mare de metaboliți în plasma umană (47 de metaboliți), în urină (> 100 de metaboliți) și în fecale (25 de metaboliți). Au fost identificate 14 căi principale, dintre care O-demetilarea și N-dezalchilarea sunt cele mai importante. Studiile *in vitro* folosind microzomi hepatici umani indică faptul că ranolazina este metabolizată în primul rând de către CYP3A4, dar, de asemenea, și de CYP2D6. La o doză de 500 mg de două ori pe zi, subiecții fără activitate a CYP2D6 (metabolizatori lenți, ML) au prezentat ASC cu 62% mai mare decât subiecții cu capacitate rapidă de metabolizare CYP2D6 (metabolizatori rapizi, MR). Diferența corespunzătoare la o doză de 1000 mg de două ori pe zi a fost de 25%.

Grupuri speciale

Influența diferiților factori asupra farmacocineticii ranolazinei a fost evaluată printr-un studiu farmacocinetic populațional la 928 pacienți cu angină pectorală și subiecți sănătoși.

Influența sexului: Sexul nu are nici o influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici.

Pacienți vârstnici: Considerată izolat, vârsta nu are nici o influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici. Totuși, persoanele vârstnice pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită scăderii funcției renale legate de vârstă.

Greutatea corporală: Comparativ cu subiecții care cântăresc 70 kg, s-a estimat că expunerea a fost de aproximativ 1,4 ori mai mare la subiecții care cântăresc 40 kg.

ICC: S-a estimat că ICC NYHA Clasa III și IV au prezentat concentrații plasmatice de 1,3 ori mai mari.

Insuficiență renală: În cadrul unui studiu de evaluare a influenței funcției renale asupra farmacocineticii ranolazinei, ASC a ranolazinei a fost în medie de 1,7 până la de 2 ori mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. A existat o mare variabilitate inter-individuală a ASC la subiecții cu insuficiență renală. ASC a metaboliților a crescut o dată cu scăderea funcției renale. ASC a metabolitului farmacologic activ al ranolazinei a crescut de 5 ori la pacienții cu insuficiență renală severă.

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, s-a estimat o creștere de 1,2 ori a expunerii la ranolazină la subiecții cu insuficiență moderată (clearance al creatininei 40 ml/min). La subiecții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 10–30 ml/min), s-a estimat o creștere a expunerii la ranolazină de 1,3–1,8 ori.

Influența dializei asupra farmacocineticii ranolazinei nu a fost evaluată.

Insuficiență hepatică: Farmacocinetica ranolazinei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu există date la pacienți cu insuficiență hepatică severă. ASC a ranolazinei nu a fost afectată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, dar a crescut de 1,8 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prelungirea QT a fost mult mai pronunțată la acești pacienți.

Copii și adolescenți: Parametrii farmacocinetici ai ranolazinei nu au fost studiați la copii și adolescenți (< 18 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor clinice nu s-au observat reacții adverse, dar au fost înregistrate la animale, la concentrații similare cu expunerea clinică, după cum urmează: ranolazina s-a asociat cu convulsii și a crescut mortalitatea la șobolani și câini la concentrații plasmatice de aproximativ 3 ori mai mari decât doza clinică maximă propusă.

Studiile de toxicitate cronică la șobolani au indicat faptul că tratamentul s-a asociat cu modificări adrenergice la expuneri ușor mai mari decât cele observate la pacienți. Acest efect este asociat cu concentrații plasmatice crescute de colesterol. Nu s-au înregistrat modificări similare la om. La om, nu s-a observat nici un efect asupra axei corticosuprarenaliene.

În studiile pe termen lung de carcinogenitate, la doze de ranolazină de până la 50 mg/kg și zi (150 mg/m² și zi) la șoareci și 150 mg/kg și zi (900 mg/m² și zi) la șobolani, nu s-au înregistrat creșteri relevante ale incidenței nici unui tip de tumoră. Aceste doze sunt echivalente cu de 0,1, respectiv de 0,8 ori doza maximă recomandată la om de 2 grame calculată în mg/m², reprezentând doza maximă tolerată la aceste specii.

La masculii și femelele de șobolan, administrarea orală de ranolazină, care a produs expuneri (ASC) de 3,6 ori, respectiv 6,6 ori mai mari decât se aștepta la om, nu a avut efecte asupra fertilității.

Au fost efectuate studii de toxicitate embriofetală la șobolani și iepuri: nu au fost observate efecte la feteșii de iepure atunci când mamele au fost expuse la concentrații plasmatice (ASC) de ranolazină similare cu cele așteptate la om. La șobolani, nu au fost observate efecte asupra feteșilor atunci când mamele au fost expuse la niveluri de două ori mai mari (ASC) decât cele preconizate la om, în timp ce greutatea fetală scăzută și osificarea redusă au fost observate atunci când mamele au fost expuse la concentrații de 7,5 ori mai mari decât la oameni. Mortalitatea post – natală a puilor nu a fost înregistrată atunci când expunerea mamelor care alăptează a fost de 1,3 ori mai mare decât cea estimată la om, în timp ce, la expunerea de 3 ori mai mare, a fost înregistrată mortalitate post – natală, concomitent cu evidențierea excreției de ranolazină în laptele de șobolan. Nu au fost observate reacții adverse la șobolanii nou – născuți la niveluri de expunere similare cu cele observate la oameni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Excipienți pentru toate comprimatele de ranolazină cu eliberare prelungită:

Ceară Carnauba
Hipromeloză
Stearat de magneziu
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)
Celuloză microcristalină
Hidroxid de sodiu
Dioxid de titan

Excipienți suplimentari pentru comprimatul de 750 mg:

Triacetat de glicerol
Lactoză monohidrat
Albastru strălucitor FCF (E133) și Tartrazină (E102)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj blister: 5 ani
Ambalaj flacon: 4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC-aluminiu cu 15 sau 20 comprimate per carduri de blistere. Fiecare cutie conține 2, 3 sau 5 carduri de blistere (30, 60 sau 100 de comprimate) sau un flacon din PEID conținând 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/462/005 60 comprimate în blister
EU/1/08/462/006 60 comprimate în flacon
EU/1/08/462/011 30 comprimate în blister

EU/1/08/462/012 100 comprimate în blister

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 iulie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 6 martie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

sau

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

•Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

•Planul de Management al Riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

Un PMR actualizat se depune o dată la trei ani.

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie conținând blistere sau cutie conținând flacon din PEID și eticheta flaconului.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 375 mg comprimate cu eliberare prelungită
ranolazină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține ranolazină 375 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru uz oral.
Înghițiți comprimatul întreg. Nu mestecați.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/462/001 60 comprimate în blister
EU/1/08/462/002 60 comprimate în flacon
EU/1/08/462/007 30 comprimate în blister
EU/1/08/462/008 100 comprimate în blister

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ranexa 375 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 375 mg comprimate cu eliberare prelungită
ranolazină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International O.L. S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Simbol soare/lună

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie conținând blistere sau cutie conținând flacon din PEID și eticheta flaconului.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 500 mg comprimate cu eliberare prelungită
ranolazină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține ranolazină 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru uz oral.
Înghițiți comprimatul întreg. Nu mestecați.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/462/003 60 comprimate în blister
EU/1/08/462/004 60 comprimate în flacon
EU/1/08/462/009 30 comprimate în blister
EU/1/08/462/010 100 comprimate în blister

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ranexa 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 500 mg comprimate cu eliberare prelungită
ranolazină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International O.L. S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Simbol soare/lună

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie conținând blistere sau cutie conținând flacon din PEID și eticheta flaconului.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 750 mg comprimate cu eliberare prelungită
ranolazină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține ranolazină 750 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține colorantul E102 și lactoză; vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru uz oral.
Înghițiți comprimatul întreg. Nu mestecați
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/462/005 60 comprimate în blister
EU/1/08/462/006 60 comprimate în flacon
EU/1/08/462/011 30 comprimate în blister
EU/1/08/462/012 100 comprimate în blister

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ranexa 750 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranexa 750 mg comprimate cu eliberare prelungită
ranolazină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International O.L. S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Simbol soare/lună

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ranexa 375 mg comprimate cu eliberare prelungită
Ranexa 500 mg comprimate cu eliberare prelungită
Ranexa 750 mg comprimate cu eliberare prelungită
ranolazină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ranexa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ranexa
3. Cum să luați Ranexa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ranexa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RANEXA și pentru ce se utilizează

Ranexa este un medicament utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratarea anginei pectorale, care reprezintă o durere în piept sau un disconfort pe care îl simțiți oriunde în partea superioară a corpului dumneavoastră cuprinsă între gât și partea superioară a abdomenului, mai frecvent în timpul exercițiului fizic sau a efortului prelungit.

Dacă nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați unui medic.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați RANEXA

Nu luați Ranexa

- dacă sunteți alergic la ranolazină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6 al acestui prospect.
- dacă aveți probleme renale severe.
- dacă aveți probleme hepatice moderate sau severe.
- dacă utilizați anumite medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene (claritromicină, telitromicină), infecții fungice (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol), infecția cu HIV (inhibitori ai proteazei), depresie (nefazodonă) sau tulburări ale ritmului cardiac (de exemplu: chinidină, dofetilidă sau sotalol).

Atenționări și precauții

Vorbiți cu medicul înainte de a lua Ranexa:

- dacă aveți probleme renale ușoare sau moderate.
- dacă aveți probleme hepatice ușoare.
- dacă ați avut o electrocardiogramă anormală (ECG).
- dacă sunteți vârstnici.
- dacă sunteți slab (60 kg sau mai puțin).
- dacă aveți insuficiență cardiacă.

Medicul dumneavoastră va decide dacă vă va prescrie o doză mai mică sau dacă va lua alte precauții dacă acestea sunt aplicabile în cazul dumneavoastră.

Folosirea altor medicamente și Ranexa

Nu utilizați următoarele medicamente dacă luați Ranexa:

- unele medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene (claritromicina, telitromicina), infecții fungice (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol), infecția cu HIV (inhibitori ai proteazei), depresia (nefazodona) sau tulburări ale ritmului cardiac (de exemplu: chinidină, dofetilidă sau sotalol).

Adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua Ranexa dacă utilizați:

- unele medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene (eritromicină), sau a infecțiilor fungice (fluconazol), un medicament folosit în prevenirea respingerii unui transplant de organ (ciclosporină) sau dacă luați anumite comprimate pentru inimă, cum sunt diltiazem sau verapamil. Aceste medicamente pot produce o creștere a numărului de reacții adverse, cum sunt amețea, greață, vărsături, care sunt reacții adverse posibile ale Ranexa (vezi pct. 4). Medicul dumneavoastră poate decide să vă recomande o doză mai mică.
- medicamente pentru tratarea epilepsiei sau a altor tulburări neurologice (de exemplu: fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital); dacă luați rifampicină pentru o infecție (de exemplu, tuberculoză); sau luați remediul din plante, sunătoare, deoarece poate scădea efectul Ranexa.
- medicamente pentru inimă care conțin digoxină sau metoprolol, deoarece medicul dumneavoastră ar putea dori să vă modifice doza în timp ce luați Ranexa.
- anumite medicamente pentru tratarea alergiilor (de exemplu: terfenadină, astemizol, mizolastină), tulburări ale ritmului cardiac (de exemplu: disopiramidă, procainamidă) și depresie (de exemplu: imipramina, doxepina, amitriptilina), deoarece aceste medicamente vă pot modifica ECG.
- unele medicamente pentru tratarea depresiei (bupropionă), psihozelor, infecției cu HIV (efavirenz) sau cancerului (ciclofosfamida)
- anumite medicamente pentru tratamentul concentrațiilor mari de colesterol din sânge (de exemplu simvastatina, lovastatina, atorvastatina). Aceste medicamente pot cauza dureri musculare și afectare musculară. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestui medicament în timp ce luați Ranexa.
- anumite medicamente utilizate pentru a preveni respingerea de organ după transplant (de exemplu tacrolimus, ciclosporină, sirolimus, everolimus) astfel că medicul dumneavoastră poate să decidă modificarea dozei medicamentului în timp ce luați Ranexa.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Ranexa împreună cu alimente și băuturi

Ranexa poate fi luat cu sau fără alimente. În timpul tratamentului cu Ranexa nu trebuie să beți suc de grepfrut.

Sarcina

Nu trebuie să luați Ranexa dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul v-a sfătuit să o faceți.

Alăptarea

Nu trebuie să luați Ranexa dacă alăptați. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări în cazul în care alăptați.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au efectuat studii privind efectele Ranexa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

Ranexa poate să producă reacții adverse cum sunt amețală (frecvent), vedere încețoșată (mai puțin frecvent), stare de confuzie (mai puțin frecvent), halucinații (mai puțin frecvent), vedere dublă (mai puțin frecvent), probleme de coordonare (rare) care pot să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă aveți aceste simptome, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje înainte de a rezolva complet aceste probleme.

Ranexa 750 mg comprimate cu eliberare prelungită conțin colorantul E102. Acest colorant poate să producă reacții alergice.

Ranexa 750 mg comprimate cu eliberare prelungită conțin lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat cu eliberare prelungită, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să luați RANEXA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înghițiți întotdeauna comprimatul întreg cu apă. Nu sfărâmați, sugeți sau mestecați comprimatele și nu le rupeți în jumătate, deoarece aceasta poate să afecteze modul în care medicamentul este eliberat din comprimate în organismul dumneavoastră.

Doza inițială la adulți este de un comprimat de 375 mg de două ori pe zi. După 2–4 săptămâni, medicul dumneavoastră poate să crească doza pentru a obține efectul corect. Doza maximă de Ranexa este de 750 mg de două ori pe zi.

Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți reacții adverse cum sunt amețală, greață sau vărsături. Medicul dumneavoastră poate să vă scadă doza sau, dacă aceasta nu este suficient, să oprească tratamentul cu Ranexa.

Utilizarea la copii și adolescenți

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să ia Ranexa.

Dacă luați mai mult Ranexa decât trebuie

Dacă luați în mod accidental prea multe comprimate de Ranexa sau luați o doză mai mare decât cea recomandată de medic, este important să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră. Dacă nu puteți să contactați medicul, mergeți la cel mai apropiat serviciu de urgență. Luați cu dumneavoastră orice comprimat rămas, inclusiv cutia și ambalajul, astfel încât personalul spitalului să-și dea seama ușor ce ați înghițit.

Dacă uitați să luați Ranexa

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care este timpul (mai puțin de 6 ore) să luați doza următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să încetați să luați Ranexa și să vă prezentați imediat la medic dacă prezentați următoarele simptome de edem angioneurotic, o afecțiune rară, dar care poate fi severă:

- Față, limbă sau gât tumefiat
- Dificultăți la înghițire
- Urticarie sau respirație dificilă

Spuneți-i medicului dacă prezentați reacții adverse frecvente, cum sunt amețală, greață sau vărsături. Medicul dumneavoastră poate să vă reducă doza sau să întrerupă tratamentul cu Ranexa.

Reacțiile adverse pe care le puteți prezenta includ următoarele:

Reacții adverse frecvente (apar la 1 până la 10 utilizatori din 100) :

Constipație
Amețală
Durere de cap
Greață, vărsături
Slăbiciune

Reacții adverse mai puțin frecvente (apar la 1 până la 10 utilizatori din 1000):

Senzație alterată
Anxietate, dificultăți de adormire, stare de confuzie, halucinații
Vedere încețoșată, tulburări de vedere
Modificări ale sensibilității (pipăit sau gust), tremor, senzație de slăbiciune sau lentoare, somnolență, senzație de leșin sau leșin, amețală la ridicarea în picioare.
Urină închisă la culoare, sânge în urină, dificultăți la urinare
Deshidratare
Respirație dificilă, tuse, sângerare pe nas
Vedere dublă
Transpirație excesivă, mâncărime
Senzație de umflare sau balonare
Bufeuri, tensiune arterială scăzută
Creșterea unei substanțe numită creatinină sau creșterea ureei din sângele dumneavoastră, creșterea numărului de plachete sanguine sau a celulelor albe, modificări ale traseului ECG.
Tumefierea articulațiilor, dureri ale extremităților
Pierderea apetitului alimentar și/ sau scădere în greutate
Crampe musculare, slăbiciune musculară
Zgomote în urechi și/sau senzație de răsucire
Dureri stomacale sau disconfort, indigestie, gură uscată sau gaze intestinale

Reacții adverse rare (apar la 1 până la 10 utilizatori din 10000) :

Lipsa capacității de a urina
Valori anormale ale probelor hepatice
Insuficiență renală acută
Modificarea mirosului, amorteala gurii și a buzelor, afectarea auzului
Transpirații reci, erupție trecătoare pe piele
Probleme de coordonare
Scăderea tensiunii arteriale la ridicarea în picioare
Nivel redus al cunoștinței sau pierderea cunoștinței
Dezorientare
Senzație de frig la mâini și la picioare
Urticarie, reacții alergice ale pielii
Impotență
Incapacitatea de a merge din cauza dezechilibrului
Inflamație pancreatică sau intestinală
Pierderea memoriei
Dureri în gât
Nivel scăzut de sodiu în sânge (hiponatremie) care poate cauza oboseală și confuzie, spasme musculare, crampe și comă

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):
Mioclonie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RANEXA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe fiecare blister și pe partea exterioară a cutiei sau flaconului după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ranexa

Substanța activă din Ranexa este ranolazina. Fiecare comprimat conține 375 mg, 500 mg sau 750 mg de ranolazină.

Celelalte componente sunt: hipromeloză, stearat de magneziu, copolimer acid metacrilic-acrilat de etil, celuloză microcristalină, hidroxid de sodiu, dioxid de titan și ceară Carnauba.

În funcție de concentrația comprimatului, stratul exterior al comprimatului mai conține:

Comprimatul de 375 mg: macrogol, polisorbit 80, indigotină (E132)

Comprimatul de 500 mg: macrogol, talc, alcool polivinilic- parțial hidrolizat, oxid galben de fer (E172) oxid roșu de fer (E172)

Comprimatul de 750 mg: triacetat de glicerol, lactoză monohidrat, albastru strălucitor FCF (E133) și tartrazină (E102)

Cum arată Ranexa și conținutul ambalajului

Comprimatele cu eliberare prelungită de Ranexa au formă ovală.

Comprimatele de 375 mg sunt de culoare albastru deschis și au gravat pe o parte 375.

Comprimatele de 500 mg sunt de culoare portocaliu deschis și au gravat pe o parte 500.

Comprimatele de 750 mg sunt de culoare verde deschis și au gravat pe o parte 750.

Ranexa este disponibil în cutii conținând 30, 60 sau 100 comprimate în blistere sau 60 de comprimate în flacoane din plastic. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

Producător

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

sau

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Germania

Pentru orice informație referitoare la acest medicament vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

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

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

România
Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>