

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 375 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 375 mg ranolazínu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním
Bledomodrá tableta oválneho tvaru s vygravírovaným 375 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ranexa je indikovaná u dospelých ako doplnková terapia pri symptomatickej liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris, u ktorých sa nedosahuje adekvátna kontrola alebo ktorí sú intolerantní k prvolíniovým antianginóznym terapiám (ako sú beta-blokátory a/alebo antagonisti vápnika).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ranexa sa dodáva ako tablety s predĺženým uvoľňovaním 375 mg, 500 mg a 750 mg.

Dospelí: Odporúčaná východisková dávka Ranexy je 375 mg dvakrát denne. Po 2–4 týždňoch sa dávka musí titrovať na 500 mg dvakrát denne a v závislosti od odpovede pacienta sa ďalej titruje na odporúčané maximálne dávkovanie 750 mg dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Ak pacient pocíti nežiaduce účinky súvisiace s touto terapiou (napr. závrat, nevoľnosť alebo vracanie), môže byť potrebná titrácia Ranexy na 500 mg alebo na 375 mg dvakrát denne. Ak po znížení dávkovania príznaky neustúpia, terapia sa musí vysadiť.

Súčasná terapia s inhibítormi CYP3A4 a P-glykoproteínu (P-gp): Opatrné titrovanie dávky sa odporúča u pacientov liečených miernymi inhibítormi CYP3A4 (napr. diltiazem, flukonazol, erytromycín) alebo inhibítormi P-gp (napr. verapamil, cyklosporín) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súčasný podávanie silných inhibítorov CYP3A4 je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek: Opatrné titrovanie dávkovania sa odporúča u pacientov so slabou až miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–80 ml/min) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2). Ranexa je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie pečene: Opatrné titrovanie dávkovania sa odporúča u pacientov so slabou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Ranexa je kontraindikovaná u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3 a 5.2).

Starší pacienti: U starších pacientov je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časť 4.4). Expozícia ranolazínu u starších pacientov sa môže zvýšiť v dôsledku zníženia funkcie obličiek

súvisiacej s vekom (pozri časť 5.2). Výskyt nežiaducich účinkov bol vyšší u starších pacientov (pozri časť 4.8).

Nízka telesná hmotnosť: Výskyt nežiaducich účinkov bol vyšší u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg). U pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Kongestívne srdcové zlyhanie (CHF): U pacientov s miernym až závažným CHF (trieda NYHA III–IV) je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ranexy u detí do 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety Ranexa sa musia prehltnúť vcelku, nerozdrobené, nerozlomené a bez žuvania. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.2 a 5.2).

Mierna alebo závažná porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 5.2).

Súčasné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (napr. itraconazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, inhibítorov proteázy HIV, klaritromycínu, telitromycínu, nefazodonu) (pozri časť 4.2 a 4.5).

Súčasné podávanie antiarytmík triedy Ia (napr. chinidín) alebo triedy III (napr. dofetilid, sotalol) iných ako amiodaronu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri predpisovaní ranolazínu alebo jeho titracii smerom nahor je potrebné postupovať obozretne u pacientov, u ktorých sa očakáva zvýšená expozícia:

- Súčasné podávanie miernych inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.2 a 4.5).
- Súčasné podávanie so silno účinnými inhibítormi P-gp (pozri časti 4.2 a 4.5)
- Slabá porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).
- Slabá až mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–80 ml/min) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Starší pacienti (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s miernym až závažným CHF (trieda NYHA III–IV) (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s kombináciou týchto faktorov možno očakávať ďalšie zvýšenie expozície.

Pravdepodobný je výskyt vedľajších účinkov závislých od dávkovania. Ak sa Ranexa používa u pacientov s kombináciou viacerých hore uvedených faktorov, je potrebné časté monitorovanie nežiaducich účinkov, zníženie dávky a v prípade potreby aj vysadenie tejto terapie.

Riziko zvýšenej expozície, ktorá vedie k nežiaducim účinkom u týchto rôznych podskupín, je zvýšené u pacientov so stratou aktivity CYP2D6 (pomalí metabolizátori, PM) ako probandi s metabolizačnou schopnosťou CYP2D6 (extenzívni metabolizátori, EM) (pozri časť 5.2). Hore uvedené preventívne opatrenia vychádzajú z rizika u pacienta CYP2D6 PM a sú nevyhnutné, ak stav CYP2D6 nie je známy. Potreba preventívnych opatrení u pacientov so stavom CYP2D6 EM je nižšia. Ak bol stanovený stav CYP2D6 pacienta (napr. stanovením genotypu) alebo ak je vopred známy ako EM, u týchto pacientov možno Ranexu použiť so zvýšenou opatrnosťou, ak vykazujú kombináciu viacerých hore uvedených rizikových faktorov.

Predĺženie intervalu QT: V závislosti od dávky ranolazín blokuje I_{Kr} a predĺžuje QTc interval. Analýza kombinovaných údajov pacientov a zdravých dobrovoľníkov, založená na populácii preukázala, že odhadovaný sklon závislosti medzi koncentráciou v plazme a QTc bol 2,4 ms na 1000 ng/ml, čo približne zodpovedá 2- až 7-ms zvýšeniu nad rozsah koncentrácie v plazme u ranolazínu v dávke 500 až 1000 mg dva razy denne. Pri liečbe pacientov s anamnézou kongenitálneho alebo dedičného syndrómu dlhého QT intervalu, u pacientov so zisteným druhotným predĺžením intervalu QT a u pacientov liečených liekmi, ktoré majú vplyv na interval QTc, je preto potrebné postupovať obozretne (pozri aj časť 4.5).

Liekové interakcie: Predpokladá sa, že súčasné podávanie s induktormi CYP3A4 povedie k strate účinnosti. Ranexa sa nesmie používať u pacientov liečených induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek: S vekom dochádza k poklesu renálnej funkcie, preto je dôležité kontrolovať počas terapie ranolazínom v pravidelných intervaloch renálnu funkciu (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.2).

Sodík: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ranolazín

Inhibítory CYP3A4 alebo P-gp: Ranolazín je substrát cytochrómu CYP3A4. Inhibítory CYP3A4 zvyšujú koncentrácie ranolazínu v plazme. Potenciálne nežiaduce účinky závislé od dávky (napr. nevoľnosť, závrat) sa môžu zvyšovať aj so zvyšovaním koncentrácií v plazme. Súčasná liečba ketokonazolom 200 mg dva razy denne pri liečbe ranolazínom zvýšila plochu pod krivkou (AUC) ranolazínu na 3,0- až 3,9-násobok. Kombinovanie ranolazínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibítory proteázy HIV, klaritromycín, telitromycín, nefazodon) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Silným inhibítorom CYP3A4 je aj grapefruitová šťava.

Diltiazem (180 až 360 mg raz denne), mierne účinný inhibítor CYP3A4, spôsobuje zvýšenie priemerných koncentrácií ranolazínu v rovnovážnom stave v závislosti od dávkovania na 1,5- až 2,4-násobok. U pacientov liečených diltiazemom a inými stredne silno účinnými inhibítormi CYP3A4 (napr. erytromycín, flukonazol) sa odporúča starostlivá titrácia dávky Ranexy. Titrácia Ranexy smerom k nižším dávkam môže byť potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Ranolazín je substrát pre P-gp. Inhibítory P-gp (napr. cyklosporín, verapamil) zvyšujú hladiny ranolazínu v plazme. Verapamil (120 mg trikrát denne) zvyšuje koncentrácie ranolazínu v rovnovážnom stave na 2,2-násobok. U pacientov liečených inhibítormi P-gp je potrebná starostlivá titrácia dávky Ranexy. Titrácia Ranexy smerom k nižším dávkam môže byť potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Induktory CYP3A4: Rifampicín (600 mg raz denne) znižuje rovnovážne koncentrácie ranolazínu približne o 95 %. Je potrebné vyhýbať sa nasadeniu liečby Ranexou pri podávaní induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník) (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2D6: Ranolazín je čiastočne metabolizovaný CYP2D6, preto inhibítory tohto enzýmu môžu zvyšovať koncentrácie ranolazínu v plazme. Silne účinný inhibítor CYP2D6 paroxetín v dávke 20 mg raz denne zvyšoval koncentrácie ranolazínu v plazme v rovnovážnom stave 1000 mg dva razy denne priemerne na 1,2-násobok. Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pri dávke 500 mg dva razy denne by súčasné podávanie silne účinného inhibítora CYP2D6 mohlo spôsobiť zvýšenie AUC ranolazínu o 62 %.

Účinky ranolazínu na iné lieky

Ranolazín je mierne až silno účinný inhibítor P-gp a slabý inhibítor CYP3A4. Môže zvyšovať koncentrácie substrátov P-gp alebo CYP3A4 v plazme. Distribúcia liekov transportovaných P-gp v tkanivách sa môže zvýšiť.

Môže byť potrebná úprava dávky citlivých substrátov CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín) a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus), pretože RANEXA môže zvyšovať plazmatické koncentrácie týchto liekov.

Dostupné údaje nasvedčujú, že ranolazín je slabý inhibítor CYP2D6. Pri súčasnom podávaní Ranexy 750 mg 2x denne s metoprololom môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie metoprololu v plazme v priemer na 1,8 násobok. Preto sa môže expozícia metoprololu ako i iných inhibítorov CYP2D6 (napr. propafenon a flecainid alebo v menšej miere i tricyklické antidepresíva a antipsychotiká) pri súčasnom užívaní Ranexy zvýšiť, preto sa odporúča zníženie dávkovania týchto liekov.

Inhibičný potenciál CYP2B6 nebol hodnotený. Pri súčasnom podávaní so substrátmi CYP2B6 (napr. bupropion, efavirenz, cyklofosfamid) sa odporúča zvýšená opatrnosť.

Digoxín: Pri súčasnom podávaní Ranexy a digoxínu bolo zaznamenané zvýšenie koncentrácií digoxínu v plazme v priemere na 1,5-násobok. Z tohto dôvodu sa pri nasadzovaní a vysadzovaní liečby Ranexou musia monitorovať hladiny digoxínu.

Simvastatín: Metabolizmus a klírens simvastatínu silno závisia od CYP3A4. Pri podávaní Ranexy v dávke 1000 mg dvakrát denne sa zvýšili koncentrácie simvastatínlaktónu, kyseliny simvastatínovej v plazmecca na 2 násobok. Rabdomyolýza bola spojená s vysokými dávkami simvastatínu a počas postmarketingových skúseností boli pozorované prípady rabdomyolýzy u pacientov užívajúcich Ranexu a simvastatín. U pacientov, ktorí užívajú akúkoľvek dávku Ranexy, je limit dávky simvastatínu 20 mg jedenkrát denne.

Atorvastatín: podávanie Ranexy 1000 mg dvakrát denne zvýšilo C_{max} a AUC atorvastatínu podávaného v dávke 80 mg jedenkrát denne 1,4 a 1,3 násobne a zmenilo C_{max} a AUC metabolitov atorvastatínu menej ako 35 %. Môže sa zväžiť limitovanie dávky atorvastatínu a vhodné klinické monitorovanie pacienta, ktorý užíva Ranexu.

Pri liečbe Ranexou sa môže zväžiť obmedzenie dávky iných statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 (napr. lovastatínu).

Takrolimus, cyklosporín, sirolimus, everolimus: Po podaní ranolazínu sa u pacientov pozorovali zvýšené plazmatické koncentrácie takrolimusu, CYP3A4 substrátu. Pri súčasnom podávaní Ranexy a takrolimusu sa odporúča sledovanie hladín takrolimusu v krvi a podľa toho úprava dávky takrolimusu. Toto sa odporúča aj pre iné CYP3A4 substráty s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. cyklosporín, sirolimus, everolimus).

Lieky transportované organickými kationovými transportérmi - 2 (OCT2): Pri podávaní Ranexy 500 mg a 1000 mg dvakrát denne pacientom s diabetom mellitom sa zvýšila plazmatická expozícia metformínu (1000 mg dvakrát denne) 1,4 a 1,8 krát v uvedenom poradí. Expozícia iným OCT2 substrátom, vrátane ale nie obmedzene, pindololu a vareniklínu, môže byť ovplyvnená podobným spôsobom.

Existuje teoretické riziko, že súčasná liečba ranolazínom a inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc, môže spôsobiť farmakodynamickú interakciu a zvýšenie možného rizika ventrikulárnych arytmií. Príkladom takýchto liekov sú aj určité antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastin), niektoré antiarytmiká (napr. chinidín, disopyramid, prokainamid), erytromycín, a tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, doxepín, amitriptylín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita: K dispozícii sú iba obmedzené údaje o používaní ranolazínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ranexa má byť užívaná počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie: Nie je známe, či sa ranolazín vylučuje do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje preukázali u potkanov vylučovanie ranolazínu do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3). Nemožno vylúčiť riziko pre dojčatá. Ranexa sa nesmie používať počas dojčenia.

Fertilita: Reprodukčné štúdie na zvieratách neindikovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Účinok ranolazínu na fertilitu u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinkov Ranexy na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ranexa môže spôsobiť závrat, rozmazané videnie, diplopia, stav zmätenosti, abnormálna koordinácia, halucinácie (pozri časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich Ranexu sú vo všeobecnosti slabé až mierne závažné a často sa prejavujú v prvých 2 týždňoch liečby. Boli zaznamenané počas 3. fázy programu klinického vývoja, do ktorého sa zapojilo celkom 1030 pacientov s chronickou angínou liečenou Ranexou.

Prehľad vedľajších účinkov, považovaných prinajmenšom za potenciálne súvisiace s liečbou, sa uvádza ďalej v členení podľa telesného systému, triedy orgánových systémov a absolútnej početnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: anorexia, znížená chuť do jedla, dehydratácia

Zriedkavé: hyponatrémia

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Menej časté: úzkosť, nespavosť, stav zmätenosti, halucinácie.

Zriedkavé: dezorientácia.

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, bolesti hlavy.

Menej časté: letargia, synkopa, hypoestézia, somnolencia, tras, polohový závrat, parestézie.

Zriedkavé: amnézia, znížená úroveň vedomia, strata vedomia, abnormálna koordinácia, poruchy chôdze, parosmia.

Neznáme: myoklonus.

Poruchy oka

Menej časté: rozmazané videnie, poruchy videnia, diplopia.

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo, hučanie v ušiach (tinnitus).

Zriedkavé: zhoršený sluch.

Cievne poruchy

Menej časté: návaly horúčavy, hypotenzia.

Zriedkavé: periférny chlad, ortostatická hypotenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe, kašeľ, epistaxia.

Zriedkavé: znížená priechodnosť hrdla.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, vracanie, nevoľnosť.

Menej časté: bolesti žalúdka, sucho v ústach, dyspepsia, plynatosť, žalúdočné ťažkosti.

Zriedkavé: pankreatitída, erozívna duodenitída, orálna hypoestézia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: svrbenie, hyperhydróza.

Zriedkavé: angioedém, alergická dermatitída, žihľavka, studený pot, ekzantém.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: bolesti končatín, svalové kŕče, opuch kĺbov, muskulárna slabosť.

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Menej časté: dyzúria, hematúria, chromatúria.

Zriedkavé: akútne zlyhanie obličiek, retencia moču.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia.

Menej časté: únava, periférny edém.

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšený obsah močoviny v krvi, predĺžený korigovaný interval QT, zvýšený počet krvných platničiek alebo bielych krviniek, pokles hmotnosti.

Zriedkavé: zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Profil nežiaducich účinkov bol celkovo podobný ako v štúdiu MERLIN-TIMI 36. V tejto dlhodobej štúdiu bolo tiež hlásené akútne zlyhanie obličiek s incidenciou menej ako 1 % u pacientov liečených placebom a ranolazínom. Hodnotenia u pacientov, ktorí môžu byť považovaní za pacientov s vyšším rizikom nežiaducich účinkov pri liečbe inými liekmi proti angíne, napr. pacientov s diabetes, srdcovou poruchou I a II triedy, alebo obštruktívnou chorobou dýchacích ciest, potvrdili, že tieto stavy nesúviseli s klinicky významným zvýšením výskytu nežiaducich účinkov.

Zvýšený výskyt nežiaducich účinkov bol pozorovaný u pacientov liečených ranolazínom v štúdiu RIVER-PCI (pozri časť 5.1), v ktorej pacienti s nekompletnou revaskularizáciou po PCI (perkutánnu koronárna intervencia) dostávali ranolazín až do 1 000 mg dvakrát denne alebo placebo po dobu cca 70 týždňov. V tejto štúdiu bol hlásený vyšší výskyt kongestívneho zlyhania srdca v skupine s ranolazínom (2,2 % verus 1,0 % v skupine s placebom). Aj výskyt tranzitórneho ischemického ataku bol častejší u pacientov s ranolazínom v dávke 1 000 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom (1,0 % verus 0,2 %, v uvedenom poradí), avšak incidencia mozgovej príhody bola podobná v oboch skupinách pacientov (ranolazín 1,7 % verus 1,5 % placebo).

Starší pacienti, porucha funkcie obličiek a nízka telesná hmotnosť: Vo všeobecnosti sa nežiaduce účinky vyskytovali častejšie medzi staršími pacientmi a pacientmi s poruchou funkcie obličiek; typy udalostí v týchto podskupinách však boli podobné tým, ktoré boli zaznamenané vo všeobecnej populácii. Spomedzi najčastejšie hlásených sa nasledujúce udalosti vyskytli častejšie s Ranexou (početnosti skorigované s ohľadom na početnosti pri podávaní placeba) u starších pacientov (vek $\geq$ 75 rokov) ako u mladších pacientov (< 75 rokov): zápcha (8 % verus 5 %), nevoľnosť (6 % verus 3 %), hypotenzia (5 % verus 1 %) a vracanie (4 % verus 1 %).

U pacientov so slabou alebo miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 –80 ml/min) boli v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 80 ml/min), najčastejšie zaznamenané udalosti a ich početnosti upravené s ohľadom na početnosti pri podávaní placebo nasledovné: zápcha (8 % verus 4 %), závrat (7 % verus 5 %), a nevoľnosť (4 % verus 2 %).

Vo všeobecnosti bol typ a početnosť nežiaducich účinkov hlásených u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg) podobný typu a účinnosti u pacientov s vyššou hmotnosťou (> 60 kg); avšak početnosti nasledujúcich častých nežiaducich účinkov upravené s ohľadom na početnosti pri podávaní placebo boli vyššie pri nízkej telesnej hmotnosti ako u ťažších pacientov: nevoľnosť (14 % oproti 2 %), vracanie (6 % oproti 1 %), a hypotenzia (4 % oproti 2 %).

Nálezy v laboratórnych testoch: U zdravých probandov a u pacientov liečených Ranexou boli pozorované malé, klinicky nevýznamné, vratné zvýšenia hladiny kreatinínu v sére. S týmito nálezmi nesúvisela žiadna renálna toxicita. V štúdií funkcií obličiek u zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo zníženie klírensu kreatinínu bez zmeny rýchlosti glomerulárnej filtrácie, čo zodpovedá inhibícií renálnej tubulárnej sekrécie kreatinínu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V štúdií perorálnej znášanlivosti vysokých dávok na pacientoch s angínou sa výskyt závratu, nevoľnosti a vracania zvyšoval v závislosti od dávky. Okrem týchto nežiaducich účinkov bola v štúdií intravenózneho predávkovania so zdravými dobrovoľníkmi pozorovaná diplopia, letargia, a synkopa. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo monitorovať a terapia musí byť symptomatická a podporná.

Približne 62 % ranolazínu sa viaže na proteíny plazmy, preto úplný klírens po hemodialýze nie je pravdepodobný.

V rámci postmarketingových skúseností sa vyskytli hlásenia o úmyselnom predávkovaní samotnou Ranexou alebo v kombinácii s inými liekmi s fatálnymi následkami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné kardiaká, kód ATC: C01EB18

Mechanizmus pôsobenia: Mechanizmus pôsobenia ranolazínu je vo veľkej miere neznámy. Ranolazín môže mať určité antianginózne účinky vďaka inhibícii neskorého sodíkového prúdu v bunkách srdca. Tá znižuje vnútrobunkovú akumuláciu sodíka a následne znižuje aj vnútrobunkové preťaženie vápnikom. Predpokladá sa, že ranolazín svojim účinkom znižujúcim neskorý sodíkový prúd znižuje pri ischémii tieto vnútrobunkové poruchy iónovej rovnováhy. Očakáva sa, že takéto zníženie preťaženia celulárnym vápnikom zlepšuje uvoľnenie myokardu a znižuje tak diastolickú tuhosť ľavej srdcovej komory. Klinické dôkazy inhibície neskorého sodíkového prúdu ranolazínom poskytujú významné skrátenie intervalu QTc a zlepšenie diastolického uvoľnenia v otvorenej štúdií na 5 pacientoch so syndrómom dlhého intervalu QT (génová mutácia LQT3 je SCN5A Δ KPQ).

Tieto účinky nie sú závislé od zmien tepovej frekvencie, krvného tlaku ani vazodilatácie.

Farmakodynamické účinky

Hemodynamické účinky: Minimálne znížené priemerného srdcového tepu (< 2 tepy za minútu) a priemerného systolického krvného tlaku (< 3 mm Hg) bolo pozorované u pacientov liečených v kontrolovaných štúdiách samotným ranolazínom, alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liekmi.

Elektrokardiografické účinky: U pacientov liečených Ranexou bolo pozorované zvýšenie intervalu QTc súvisiace s dávkovaním a koncentráciou v plazme (o 6 ms pri 1000 mg dva razy denne), zníženie amplitúdy T vlny, a v niektorých prípadoch aj zálomoch T vlny. Prevláda názor, že tieto účinky ranolazínu na povrch elektrokardiogramu sú dôsledkom inhibície rýchleho draslíkového rektifikačného prúdu, ktorý predlžuje ventrikulárny akčný potenciál, a inhibície neskorého sodíkového prúdu, ktorý skracuje ventrikulárny akčný potenciál. Populačná analýza kombinovaných údajov 1308 pacientov a zdravých dobrovoľníkov preukázala priemerné zvýšenie QTc oproti východiskovej hodnote o 2,4 ms na 1000 ng/ml koncentrácie ranolazínu v plazme. Táto hodnota je konzistentná s údajmi z hlavnej klinickej štúdie, kde stredné zmeny QTcF (korekcie podľa Fridericii) oproti počiatočnému stavu po dávkach 500 a 750 mg dva razy denne dosiahli 1,9 a 4,9 ms, v zodpovedajúcom poradí. Sklon je vyšší u pacientov s klinicky významným zhoršením funkcie pečene.

V rozsiahlej štúdii mortality (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacientoch s nestabilnou angínou bez elevácie ST segmentu u myokardiálneho infarktu (UA/NSTEMI ACS), nebol medzi Ranexou a placebom rozdiel v riziku mortality spôsobenej všetkými príčinami (relatívne riziko ranolazín : placebo 0,99), náhla srdcová smrť (relatívne riziko ranolazín : placebo 0,87), ani vo frekvencii symptomatickej dokumentovanej arytmie (3,0 % v porovnaní s 3,1 %).

Podľa 7-dňového Holterovho monitorovania v štúdii MERLIN-TIMI 36 neboli u 3162 pacientov liečených Ranexou pozorované žiadne proarytmické účinky. Výskyt arytmií u pacientov liečených Ranexou bol významne nižší (80 %) v porovnaní s placebom (87 %), vrátane ventrikulárnej tachykardie ≥ 8 úderov (5 % v porovnaní s 8 %).

Klinická účinnosť a bezpečnosť: Klinické štúdie preukázali účinnosť a bezpečnosť pri liečbe pacientov s chronickou angínou, a to ako pri liečbe Ranexou samotnou, alebo ak bol prínos iných liekov na angínu nižší ako optimálny.

V hlavnej štúdii CARISA bola Ranexa doplnená k liečbe atenololom 50 mg raz denne, amlodipinom 5 mg raz denne alebo diltiazemom 180 mg raz denne. Osemstodvadsaťtri pacientov (23 % žien) bolo randomizovaných do 12-týždennej liečby dvakrát denne podávanou Ranexou 750 mg dvakrát denne, 1000 mg dvakrát denne, alebo placebom. Ranexa preukázala vyššiu účinnosť ako placebo pri oboch skúmaných dávkach predĺžením času telesného cvičenia s minimom pri 12 týždňoch, keď bola použitá ako doplnková terapia. Medzi dĺžkami času telesného cvičenia pri oboch dávkach však nebol žiadny rozdiel (24 sekúnd v porovnaní s placebom; $p \leq 0.03$).

Ranexa mala v porovnaní s placebom za následok významné zníženie počtu záchvatov angíny za týždeň a spotreby krátko účinkujúceho nitroglycerínu. Počas liečby sa nevyvinula tolerancia na ranolazín a ani po náhlom ukončení liečby nebolo pozorované spontánne zvýšenie záchvatov angíny. Zlepšenie dĺžky telesného cvičenia u žien dosiahlo približne 33 % zlepšenia u mužov pri úrovni dávkovania 1000 mg dva razy denne. Zníženie frekvencie záchvatov angíny a spotreby nitroglycerínu však bolo podobné u mužov i žien. S ohľadom na vedľajšie účinky závislé od dávky a podobnú účinnosť pri 750 a 1000 mg dva razy denne sa odporúča maximálna dávka 750 mg dva razy denne.

V druhej štúdii – ERICA, sa Ranexa doplnila k liečbe amlodipinom 10 mg raz denne (maximálna dávka uvedená na etikete). Bolo randomizovaných 565 pacientov, ktorí dostali úvodnú dávku Ranexa 500 mg dvakrát denne alebo placebo v priebehu 1 týždňa, po čom nasledovalo 6 týždňov liečby s Ranexou 1000 mg dvakrát denne alebo placebom, spolu so súčasnou liečbou amlodipinom 10 mg raz denne. Okrem toho 45% populácia v štúdii dostávala aj dlhodobu pôsobiacu nitráty. Ranexa mala v porovnaní s placebom za následok významné zníženie počtu záchvatov angíny za týždeň ($p = 0,028$) a spotreby krátko účinkujúceho nitroglycerínu ($p = 0,014$). Priemerný počet záchvatov angíny a spotrebovaných tabliet nitroglycerínu sa znížil približne o jeden za týždeň.

V hlavnej štúdii na stanovenie dávkovania MARISA sa ranolazín používal ako monoterapia. Na liečbu Ranexou podávanou v dávke 500 mg dvakrát denne, 1000 mg dvakrát denne, 1500 mg dvakrát denne a placebom v zodpovedajúcich skupinách, vždy v trvaní jedného týždňa, bolo randomizovaných do raz prekriženej skúšky 191 pacientov. Ranexa významne predstihla placebo z hľadiska predĺženia času telesného cvičenia, času do nástupu angíny a času depresie segmentu ST o 1 mm pri všetkých študovaných dávkach, pričom bol pozorovaný vzťah medzi dávkou a odpoveďou. Zlepšenie dĺžky telesného cvičenia bolo štatisticky významné v porovnaní s placebom pre všetky tri dávky ranolazínu, od 24 sekúnd pri 500 mg dva razy denne do 46 sekúnd pri 1500 mg dva razy denne, čo preukazuje odpoveď súvisiacu s dávkou. V tejto štúdii bola dĺžka času telesného cvičenia najdlhšia v skupine s 1500 mg, avšak tu bolo pozorované neúmerne zvýšenie vedľajších účinkov a dávka 1500 mg už nebola ďalej študovaná.

V štúdii s veľkým výstupom (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacientoch s UA/NSTEMI ACS, neboli zistené žiadne rozdiely rizika mortality spôsobenej všetkými príčinami (relatívne riziko ranolazín:placebo 0,99), náhlou srdcovou smrťou (relatívne riziko ranolazín:placebo 0,87), ani frekvencie symptomaticky dokumentovaných arytmií (3,0 % oproti 3,1 %) medzi Ranexou a placebom, bola Ranexa doplnená k štandardnej lekárskej terapii (zahŕňajúcej betablokátory, blokátory vápnikového kanála, nitráty, antitrombocytické prípravky, lieky znižujúce sériové lipidy a inhibítory ACE). Približne polovica pacientov v štúdii MERLIN-TIMI 36 malo anamnézu angíny. Výsledky preukazujú, že dĺžka telesného cvičenia bola o 31 sekúnd dlhšie u pacientov užívajúcich ranolazín oproti pacientom užívajúcim placebo ($p = 0,002$). Dotazník Seattle Angina Questionnaire preukázal významné účinky na viaceré parametre, vrátane frekvencie angíny ($p < 0,001$), v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.

Do kontrolovaných klinických štúdií bola zaradená len malá časť osôb, ktorá nepatrila do bielej etnickej rasy. Preto nie je možné urobiť žiadne závery z hľadiska účinku a bezpečnosti pre príslušníkov iných etnických rás.

Vo fáze 3 dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii (RIVER-PCI) s 2 604 pacientmi staršími ako 18 rokov s anamnézou chronickej angíny a inkompletnej revaskularizácie po perkutánnej koronárnej intervencii (PCI) s dávkou až do 1 000 mg dvakrát denne (dávka nie je schválená v aktuálnom SPC). Nebol štatisticky významný rozdiel v primárnom cieľovom parametri (čas do prvého výskytu revaskularizácie na základe ischémie alebo hospitalizácie na základe ischémie bez revaskularizácie) medzi skupinou s ranolazínom (26,2 %) a skupinou s placebom (28,3 %), pomer rizika 0,95, 95 % CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Riziko mortality z akejkoľvek príčiny, z kardiovaskulárnej smrti alebo závažných kardiovaskulárnych príhod (MACE, major adverse cardiovascular events) a hospitalizácie pre srdcové zlyhanie bolo podobné medzi skupinami v celkovej populácii, avšak MACE boli hlásené častejšie u pacientov starších ako 75 rokov liečených ranolazínom v porovnaní s placebom (17,0 % verzus 11,3 %, v uvedenom poradí), navyše bol zvýšený počet mortality z akejkoľvek príčiny u pacientov starších ako 75 rokov (9,2 % verzus 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximálne koncentrácie v plazme ($C_{\max}$) po perorálnom podávaní Ranexy sa spravidla pozorujú po 2 až 6 hodinách. Rovnovážny stav sa spravidla dosahuje v priebehu 3 dní pri dávkovaní dvakrát denne.

Absorpcia: Priemerná absolútna biologická dostupnosť ranolazínu po perorálnom podávaní tabliet ranolazínu s okamžitým uvoľňovaním sa nachádza v rozsahu od 35 do 50 %, s veľkou variabilitou medzi jednotlivcami. Expozícia Ranexy sa zvyšuje viac ako úmerne dávke. Pri zvýšení dávky z 500 mg na 1000 mg dva razy denne došlo v rovnovážnom stave k 2,5 až 3-násobnému zväčšeniu AUC. Pri farmakokinetických štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch sa hodnota $C_{\max}$ v rovnovážnom stave pohybovala v priemere na úrovni približne 1770 (SD 1040) ng/ml, AUC_{0-12} v rovnovážnom stave bola v priemere 13 700 (SD 8290) ng x h/ml, po podaní dávky 500 mg dva razy denne. Jedlo neovplyvňuje rýchlosť ani rozsah absorpcie ranolazínu.

Rozdelenie: Približne 62 % ranolazínu sa viaže na plazmové proteíny, hlavne na kyslý glykoproteín alfa-1, a slabšie na albumín. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je približne 180 l.

Vylučovanie: Ranolazín sa vylučuje predovšetkým metabolizmom. Menej ako 5 % dávka sa vylučuje v nezmenenej podobe v moči a stolici. Po podaní jednej perorálnej dávky 500 mg [^{14}C] označeného ranolazínu zdravým probandom bolo 73 % rádioaktivity zistené v moči a 25 % v stolici.

Klírens ranolazínu závisí od dávkovania, znižuje sa so zvyšovaním dávky. Polčas vylučovania po intravenóznom podaní je približne 2–3 hodiny. Pri rovnovážnom stave po perorálnom podávaní ranolazínu je konečný polčas vylučovania približne 7 hodín, s ohľadom na vylučovanie limitované rýchlosťou absorpcie.

Biotransformácia: Ranolazín podstupuje rýchly a rozsiahly metabolizmus. U zdravých mladých dospelých pripadá na ranolazín približne 13 % rádioaktivity v plazme po jednej perorálnej 500 mg dávke [^{14}C] označeného ranolazínu. Veľký počet metabolitov bol zistený v ľudskej plazme (47 metabolitov), v moči (>100 metabolitov) a v stolici (25 metabolitov). Bolo identifikovaných štrnásť primárnych ciest, z ktorých sú najdôležitejšie O-demetylácia a N-dealkylácia. Štúdie *in vitro* s použitím mikrozómov ľudskej pečene naznačujú, že ranolazín je metabolizovaný predovšetkým CYP3A4, avšak takisto aj CYP2D6. Pri 500 mg dvakrát denne mali probandi s absenciou aktivity CYP2D6 (pomalí metabolizátori, PM) o 62 % vyššiu AUC ako probandi s metabolizačnou schopnosťou CYP2D6 (extenzívni metabolizátori, EM). Príslušný rozdiel pri dávkovaní 1000 mg dvakrát denne predstavoval 25 %.

Špeciálne populácie

Vplyv rôznych faktorov na farmakokinetiku ranolazínu bol zisťovaný v populačnom farmakokinetickom hodnotení na 928 pacientoch s angínou a zdravých probandoch.

Vplyv pohlavia: Pohlavie nemá klinicky významný účinok na farmakokinetické parametre.

Pacienti vo vyššom veku: Samotný vek nemá klinicky významný účinok na farmakokinetické parametre. Expozícia ranolazínu u pacientov vo vyššom veku sa však môže zvýšiť v súvislosti so znížením funkcie obličiek.

Telesná hmotnosť: V porovnaní s probandami vážiacimi 70 kg bola odhadovaná expozícia približne 1,4-násobne vyššia u probandov vážiacich 40 kg.

CHF: U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním triedy NYHA III a IV boli odhadované koncentrácie v plazme 1,3-násobne vyššie.

Porucha funkcie obličiek: V štúdií hodnotiacej vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku ranolazínu bola AUC ranolazínu v priemere 1,7- až 2-násobne vyššia u probandov so slabou, miernou a závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s probandmi s normálnou renálnou funkciou. Veľké rozdiely v AUC boli zaznamenané u rôznych probandov s poruchou funkcie obličiek. AUC metabolitov sa zvyšovala so znížením funkcie obličiek. AUC jedného farmakologicky aktívneho metabolitu ranolazínu bola 5-násobne zvýšená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

V populačnej farmakokinetikej analýze sa odhadovaná expozícia ranolazínu 1,2-násobne zvýšila u probandov s miernou poruchou (klírens kreatinínu 40 ml/min). U probandov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10-30 ml/min) sa zvýšenie expozície ranolazínu odhadovalo na 1,3- až 1,8-násobok.

Vplyv dialýzy na farmakokinetiku ranolazínu nebol hodnotený.

Porucha funkcie pečene: Farmakokinetika ranolazínu sa vyhodnocovala u pacientov so slabou až miernou poruchou funkcie pečene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. AUC ranolazínu zostala nezmenená u pacientov so slabou poruchou funkcie

pečene, zvýšila sa však na 1,8-násobok u pacientov s miernou poruchou. Predĺženie intervalu QT bolo u týchto pacientov zreteľnejšie.

Pediatrická populácia: Farmakokinetické parametre ranolazínu neboli študované u detí a dospievajúcich (< 18 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce účinky neboli počas klinických štúdií zaznamenané, avšak u zvierat s úrovňami podobnými klinickým úrovňam expozície išlo o tieto nežiaduce účinky: Ranolazín bol spojovaný s krčovitými záchvatmi a zvýšenou mortalitou u potkanov a psov pri približne trojnásobne vyšších koncentráciách v plazme ako pri navrhovaných maximálnych klinických dávkach.

Štúdie chronickej toxicity na potkanoch naznačili, že pri expozíciách mierne vyšších ako sú pozorované u klinických pacientov bola liečba spojená s účinkami na nadobličky. Tento účinok je spojovaný so zvýšenými koncentraciami cholesterolu v plazme. U ľudí neboli zistené žiadne podobné zmeny. Žiadny účinok na adrenokortikálnu os nebol zaznamenaný u ľudí.

V dlhodobých štúdiách karcinogenity pri dávkach ranolazínu do 50 mg/kg/deň (150 mg/m²/deň) na myšiach a 150 mg/kg/deň (900 mg/m²/deň) na potkanoch neboli pozorované žiadne významné zvýšenia výskytu tumorov akéhokoľvek typu. Tieto dávky sú ekvivalentné 0,1 resp. 0,8 násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí, ktorá zodpovedá 2 gramom na základe mg/m², a predstavujú maximálne tolerované dávky u týchto druhov.

U samcov a samic potkanov nemalo perorálne podávanie ranolazínu, pri expozícii (AUC) 3,6-krát alebo 6,6-krát vyššej ako sa očakávalo u ľudí, žiadny vplyv na fertilitu.

Štúdie embryofetálnej toxicity sa uskutočnili u potkanov a králikov: žiadny účinok sa nepozoroval na plody králikov, ak matky boli vystavené podobným hladinám (AUC) ranolazínu v plazme ako sa očakávali hladiny u ľudí. U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky na ich plody, keď boli matky vystavené 2-krát vyšším hladinám (AUC) ako sa očakávalo u ľudí, avšak znížená hmotnosť plodu a znížená osifikácia sa pozorovali, keď expozícia matiek bola 7,5-krát vyššia ako tá, ktorá sa získala u ľudí. Postnatálna mortalita mláďat nebola zaznamenaná, keď expozícia dojčiacich matiek bola 1,3-krát vyššia ako očakávaná u ľudí, zatiaľ čo pri 3-krát vyššej expozícii bola zaznamenaná postnatálna mortalita a súčasne sa u potkanov preukázalo vylučovanie ranolazínu do mlieka. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u novonarodených potkanov pri hladinách expozície podobnej expozícii pozorovanej u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pomocné látky pre všetky tablety ranolazínu s predĺženým uvoľňovaním:

Karnaubský vosk

Hypromelóza

Stearát horečnatý

Kopolymér etylakrylátu kyseliny metakrylovej (1:1)

Mikrokryštalická celulóza

Hydroxid sodný

Oxid titaničitý

Ďalšie pomocné látky pre tabletu 375 mg:

Makrogol

Polysorbát 80

Modrá #2/ Indigokarmín Hliníkový lak (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Pretlačovacie balenie: 5 rokov

Fľaša: 4°roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové pretlačovacie balenia po 15 alebo 20 tabliet na jednu kartu pretlačovacieho balenia. Každý obal obsahuje 2, 3 alebo 5 pretlačovacích balení (30, 60, alebo 100 tabliet) alebo jedna fľaša HDPE obsahujúca 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/462/001 60 tabliet v pretlačovacom balení

EU/1/08/462/002 60 tabliet vo fľaši

EU/1/08/462/007 30 tabliet v pretlačovacom balení

EU/1/08/462/008 100 tabliet v pretlačovacom balení

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júla 2008

Dátum predĺženia registrácie: 6. marca 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg ranolazínu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním
Svetlooranžová tableta oválneho tvaru s vygravírovaným 500 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ranexa je indikovaná u dospelých ako doplnková terapia pri symptomatickej liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris, u ktorých sa nedosahuje adekvátna kontrola alebo ktorí sú intolerantní k prvolíniovým antianginóznym terapiám (ako sú beta-blokátory a/alebo antagonisti vápnika).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ranexa sa dodáva ako tablety s predĺženým uvoľňovaním 375 mg, 500 mg a 750 mg.

Dospelí: Odporúčaná východisková dávka Ranexy je 375 mg dvakrát denne. Po 2–4 týždňoch sa dávka musí titrovať na 500 mg dvakrát denne a v závislosti od odpovede pacienta sa ďalej titruje na odporúčané maximálne dávkovanie 750 mg dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Ak pacient pocíti nežiaduce účinky súvisiace s touto terapiou (napr. závrat, nevoľnosť alebo vracanie), môže byť potrebná titrácia Ranexy na 500 mg alebo na 375 mg dvakrát denne. Ak po znížení dávkovania príznaky neustúpia, terapia sa musí vysadiť.

Súčasná terapia s inhibítormi CYP3A4 a P-glykoproteínu (P-gp): Opatrné titrovanie dávky sa odporúča u pacientov liečených miernymi inhibítormi CYP3A4 (napr. diltiazem, flukonazol, erytromycín) alebo inhibítormi P-gp (napr. verapamil, cyklosporín) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súčasný podávanie silných inhibítorov CYP3A4 je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek: Opatrné titrovanie dávkovania sa odporúča u pacientov so slabou až miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–80 ml/min) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2). Ranexa je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie pečene: Opatrné titrovanie dávkovania sa odporúča u pacientov so slabou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Ranexa je kontraindikovaná u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3 a 5.2).

Starší pacienti: U starších pacientov je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časť 4.4). Expozícia ranolazínu u starších pacientov sa môže zvýšiť v dôsledku zníženia funkcie obličiek

súvisiacej s vekom (pozri časť 5.2). Výskyt nežiaducich účinkov bol vyšší u starších pacientov (pozri časť 4.8).

Nízka telesná hmotnosť: Výskyt nežiaducich účinkov bol vyšší u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg). U pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Kongestívne srdcové zlyhanie (CHF): U pacientov s miernym až závažným CHF (trieda NYHA III–IV) je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ranexi u detí do 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety Ranexa sa musia prehltnúť vcelku, nerozdrobené, nerozlomené a bez žuvania. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.2 a 5.2).

Mierna alebo závažná porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 5.2).

Súčasné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (napr. itraconazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, inhibítorov proteázy HIV, klaritromycínu, telitromycínu, nefazodonu) (pozri časť 4.2 a 4.5).

Súčasné podávanie antiarytmík triedy Ia (napr. chinidín) alebo triedy III (napr. dofetilid, sotalol) iných ako amiodaronu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri predpisovaní ranolazínu alebo jeho titracii smerom nahor je potrebné postupovať obozretne u pacientov, u ktorých sa očakáva zvýšená expozícia:

- Súčasné podávanie miernych inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.2 a 4.5).
- Súčasné podávanie so silno účinnými inhibítormi P-gp (pozri časti 4.2 a 4.5)
- Slabá porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).
- Slabá až mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–80 ml/min) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Starší pacienti (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s miernym až závažným CHF (trieda NYHA III–IV) (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s kombináciou týchto faktorov možno očakávať ďalšie zvýšenie expozície.

Pravdepodobný je výskyt vedľajších účinkov závislých od dávkovania. Ak sa Ranexa používa u pacientov s kombináciou viacerých hore uvedených faktorov, je potrebné časté monitorovanie nežiaducich účinkov, zníženie dávky a v prípade potreby aj vysadenie tejto terapie.

Riziko zvýšenej expozície, ktorá vedie k nežiaducim účinkom u týchto rôznych podskupín, je zvýšené u pacientov so stratou aktivity CYP2D6 (pomalí metabolizátori, PM) ako probandi s metabolizačnou schopnosťou CYP2D6 (extenzívni metabolizátori, EM) (pozri časť 5.2). Hore uvedené preventívne opatrenia vychádzajú z rizika u pacienta CYP2D6 PM a sú nevyhnutné, ak stav CYP2D6 nie je známy. Potreba preventívnych opatrení u pacientov so stavom CYP2D6 EM je nižšia. Ak bol stanovený stav CYP2D6 pacienta (napr. stanovením genotypu) alebo ak je vopred známy ako EM, u týchto pacientov možno Ranexu použiť so zvýšenou opatrnosťou, ak vykazujú kombináciu viacerých hore uvedených rizikových faktorov.

Predĺženie intervalu QT: V závislosti od dávky ranolazín blokuje I_{Kr} a predĺžuje QTc interval. Analýza kombinovaných údajov pacientov a zdravých dobrovoľníkov, založená na populácii preukázala, že odhadovaný sklon závislosti medzi koncentráciou v plazme a QTc bol 2,4 ms na 1000 ng/ml, čo približne zodpovedá 2- až 7-ms zvýšeniu nad rozsah koncentrácie v plazme u ranolazínu v dávke 500 až 1000 mg dva razy denne. Pri liečbe pacientov s anamnézou kongenitálneho alebo dedičného syndrómu dlhého QT intervalu, u pacientov so zisteným druhotným predĺžením intervalu QT a u pacientov liečených liekmi, ktoré majú vplyv na interval QTc, je preto potrebné postupovať obozretné (pozri aj časť 4.5).

Liekové interakcie: Predpokladá sa, že súčasné podávanie s induktormi CYP3A4 povedie k strate účinnosti. Ranexa sa nesmie používať u pacientov liečených induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek: S vekom dochádza k poklesu renálnej funkcie, preto je dôležité kontrolovať počas terapie ranolazínom v pravidelných intervaloch renálnu funkciu (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.2).

Sodík: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ranolazín

Inhibítory CYP3A4 alebo P-gp: Ranolazín je substrát cytochrómu CYP3A4. Inhibítory CYP3A4 zvyšujú koncentrácie ranolazínu v plazme. Potenciálne nežiaduce účinky závislé od dávky (napr. nevoľnosť, závrat) sa môžu zvyšovať aj so zvyšovaním koncentrácií v plazme. Súčasná liečba ketokonazolom 200 mg dva razy denne pri liečbe ranolazínom zvýšila plochu pod krivkou (AUC) ranolazínu na 3,0- až 3,9-násobok. Kombinovanie ranolazínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibítory proteázy HIV, klaritromycín, telitromycín, nefazodon) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Silným inhibítorom CYP3A4 je aj grapefruitová šťava.

Diltiazem (180 až 360 mg raz denne), mierne účinný inhibítor CYP3A4, spôsobuje zvýšenie priemerných koncentrácií ranolazínu v rovnovážnom stave v závislosti od dávkovania na 1,5- až 2,4-násobok. U pacientov liečených diltiazomom a inými stredne silno účinnými inhibítormi CYP3A4 (napr. erytromycín, flukonazol) sa odporúča starostlivá titrácia dávky Ranexy. Titrácia Ranexy smerom k nižším dávkam môže byť potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Ranolazín je substrát pre P-gp. Inhibítory P-gp (napr. cyklosporín, verapamil) zvyšujú hladiny ranolazínu v plazme. Verapamil (120 mg trikrát denne) zvyšuje koncentrácie ranolazínu v rovnovážnom stave na 2,2-násobok. U pacientov liečených inhibítormi P-gp je potrebná starostlivá titrácia dávky Ranexy. Titrácia Ranexy smerom k nižším dávkam môže byť potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Induktory CYP3A4: Rifampicín (600 mg raz denne) znižuje rovnovážne koncentrácie ranolazínu približne o 95 %. Je potrebné vyhýbať sa nasadeniu liečby Ranexou pri podávaní induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník) (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2D6: Ranolazín je čiastočne metabolizovaný CYP2D6, preto inhibítory tohto enzýmu môžu zvyšovať koncentrácie ranolazínu v plazme. Silne účinný inhibítor CYP2D6 paroxetín v dávke 20 mg raz denne zvyšoval koncentrácie ranolazínu v plazme v rovnovážnom stave 1000 mg dva razy denne priemerne na 1,2-násobok. Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pri dávke 500 mg dva razy denne by súčasné podávanie silne účinného inhibítora CYP2D6 mohlo spôsobiť zvýšenie AUC ranolazínu o 62 %.

Účinky ranolazínu na iné lieky

Ranolazín je mierne až silno účinný inhibítor P-gp a slabý inhibítor CYP3A4. Môže zvyšovať koncentrácie substrátov P-gp alebo CYP3A4 v plazme. Distribúcia liekov transportovaných P-gp v tkanivách sa môže zvýšiť.

Môže byť potrebná úprava dávky citlivých substrátov CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín) a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus), pretože RANEXA môže zvyšovať plazmatické koncentrácie týchto liekov.

Dostupné údaje nasvedčujú, že ranolazín je slabý inhibítor CYP2D6. Pri súčasnom podávaní Ranexy 750 mg 2x denne s metoprololom môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie metoprololu v plazme v priemer na 1,8 násobok. Preto sa môže expozícia metoprololu ako i iných inhibítorov CYP2D6 (napr. propafenon a flecainid alebo v menšej miere i tricyklické antidepresíva a antipsychotiká) pri súčasnom užívaní Ranexy zvýšiť, preto sa odporúča zníženie dávkovania týchto liekov.

Inhibičný potenciál CYP2B6 nebol hodnotený. Pri súčasnom podávaní so substrátmi CYP2B6 (napr. bupropion, efavirenz, cyklofosamid) sa odporúča zvýšená opatrnosť.

Digoxín: Pri súčasnom podávaní Ranexy a digoxínu bolo zaznamenané zvýšenie koncentrácií digoxínu v plazme v priemere na 1,5-násobok. Z tohto dôvodu sa pri nasadzovaní a vysadzovaní liečby Ranexou musia monitorovať hladiny digoxínu.

Simvastatín: Metabolizmus a klírens simvastatínu silno závisia od CYP3A4. Pri podávaní Ranexy v dávke 1000 mg dvakrát denne sa zvýšili koncentrácie simvastatínlaktónu, kyseliny simvastatínovej v plazme cca na 2 násobok. Rabdomyolýza bola spojená s vysokými dávkami simvastatínu a počas postmarketingových skúseností boli pozorované prípady rabdomyolýzy u pacientov užívajúcich Ranexu a simvastatín. U pacientov, ktorí užívajú akúkoľvek dávku Ranexy, je limit dávky simvastatínu 20 mg jedenkrát denne.

Atorvastatín: podávanie Ranexy 1000 mg dvakrát denne zvýšilo C_{max} a AUC atorvastatínu podávaného v dávke 80 mg jedenkrát denne 1,4 a 1,3 násobne a zmenilo C_{max} a AUC metabolitov atorvastatínu menej ako 35 %. Môže sa zväžiť limitovanie dávky atorvastatínu a vhodné klinické monitorovanie pacienta, ktorý užíva Ranexu.

Pri liečbe Ranexou sa môže zväžiť obmedzenie dávky iných statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 (napr. lovastatínu).

Takrolimus, cyklosporín, sirolimus, everolimus: Po podaní ranolazínu sa u pacientov pozorovali zvýšené plazmatické koncentrácie takrolimusu, CYP3A4 substrátu. Pri súčasnom podávaní Ranexy takrolimusu sa odporúča sledovanie hladín takrolimusu v krvi a podľa toho úprava dávky takrolimusu. Toto sa odporúča aj pre iné CYP3A4 substráty s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. cyklosporín, sirolimus, everolimus).

Lieky transportované organickými kationovými transportérmi - 2 (OCT2): Pri podávaní Ranexy 500 mg a 1000 mg dvakrát denne pacientom s diabetom mellitom sa zvýšila plazmatická expozícia metformínu (1000 mg dvakrát denne) 1,4 a 1,8 krát v uvedenom poradí. Expozícia iným OCT2 substrátom, vrátane, ale nie obmedzene, pindololu a vareniklínu, môže byť ovplyvnená podobným spôsobom.

Existuje teoretické riziko, že súčasná liečba ranolazínom a inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc, môže spôsobiť farmakodynamickú interakciu a zvýšenie možného rizika ventrikulárnych arytmií. Príkladom takýchto liekov sú aj určité antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastin), niektoré antiarytmiká (napr. chinidín, disopyramid, prokainamid), erytromycín, a tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, doxepín, amitriptylín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita: K dispozícii sú iba obmedzené údaje o používaní ranolazínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxickú (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ranexa má byť užívaná počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie: Nie je známe, či sa ranolazín vylučuje do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje preukázali u potkanov vylučovanie ranolazínu do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3). Nemožno vylúčiť riziko pre dojčatá. Ranexa sa nesmie používať počas dojčenia.

Fertilita: Reprodukčné štúdie na zvieratách neindikovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Účinok ranolazínu na fertilitu u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinkov Ranexy na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ranexa môže spôsobiť závrat, rozmazané videnie, diplopia, stav zmätenosti, abnormálna koordinácia, halucinácie (pozri časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich Ranexu sú vo všeobecnosti slabé až mierne závažné a často sa prejavujú v prvých 2 týždňoch liečby. Boli zaznamenané počas 3. fázy programu klinického vývoja, do ktorého sa zapojilo celkom 1030 pacientov s chronickou angínou liečenou Ranexou.

Prehľad vedľajších účinkov, považovaných prinajmenšom za potenciálne súvisiace s liečbou, sa uvádza ďalej v členení podľa telesného systému, triedy orgánových systémov a absolútnej početnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: anorexia, znížená chuť do jedla, dehydratácia

Zriedkavé: hyponatrémia

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Menej časté: úzkosť, nespavosť, stav zmätenosti, halucinácie.

Zriedkavé: dezorientácia.

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, bolesti hlavy.

Menej časté: letargia, synkopa, hypoestézia, somnolencia, tras, polohový závrat, parestézie.

Zriedkavé: amnézia, znížená úroveň vedomia, strata vedomia, abnormálna koordinácia, poruchy chôdze, parosmia.

Neznáme: myoklonus.

Poruchy oka

Menej časté: rozmazané videnie, poruchy videnia, diplopia.

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo, hučanie v ušiach (tinnitus).

Zriedkavé: zhoršený sluch.

Cievne poruchy

Menej časté: návaly horúčavy, hypotenzia.

Zriedkavé: periférny chlad, ortostatická hypotenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe, kašeľ, epistaxia.

Zriedkavé: znížená priechodnosť hrdla.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, vracanie, nevoľnosť.

Menej časté: bolesti žalúdka, sucho v ústach, dyspepsia, plynatosť, žalúdočné ťažkosti.

Zriedkavé: pankreatitída, erozívna duodenitída, orálna hypoestézia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: svrbenie, hyperhydróza.

Zriedkavé: angioedém, alergická dermatitída, žihľavka, studený pot, ekzantém.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: bolesti končatín, svalové kŕče, opuch kĺbov, muskulárna slabosť.

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Menej časté: dyzúria, hematúria, chromatúria.

Zriedkavé: akútne zlyhanie obličiek, retencia moču.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia.

Menej časté: únava, periférny edém.

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšený obsah močoviny v krvi, predĺžený korigovaný interval QT, zvýšený počet krvných platničiek alebo bielych krviniek, pokles hmotnosti.

Zriedkavé: zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Profil nežiaducich účinkov bol celkovo podobný ako v štúdiu MERLIN-TIMI 36. V tejto dlhodobej štúdiu bolo akútne zlyhanie obličiek hlásené s incidenciou menej ako 1 % u pacientov liečených placebom a ranolazínom. Hodnotenia u pacientov, ktorí môžu byť považovaní za pacientov s vyšším rizikom nežiaducich účinkov pri liečbe inými liekmi proti angíne, napr. pacientov s diabetes, srdcovou poruchou I a II triedy, alebo obštruktívnou chorobou dýchacích ciest, potvrdili, že tieto stavy nesúviseli s klinicky významným zvýšením výskytu nežiaducich účinkov.

Zvýšený výskyt nežiaducich účinkov bol pozorovaný u pacientov liečených ranolazínom v štúdiu RIVER-PCI (pozri časť 5.1), v ktorej pacienti s nekompletnou revaskularizáciou po PCI (perkutánnu koronárna intervencia) dostávali ranolazín až do 1 000 mg dvakrát denne alebo placebo po dobu cca 70 týždňov. V tejto štúdiu bol hlásený vyšší výskyt kongestívneho zlyhania srdca v skupine s ranolazínom (2,2 % verus 1,0 % v skupine s placebom). Aj výskyt tranzitórneho ischemického ataku bol častejší u pacientov s ranolazínom v dávke 1 000 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom (1,0 % verus 0,2 %, v uvedenom poradí), avšak incidencia mozgovej príhody bola podobná v oboch skupinách pacientov (ranolazín 1,7 % verus 1,5 % placebo).

Starší pacienti, porucha funkcie obličiek a nízka telesná hmotnosť: Vo všeobecnosti sa nežiaduce účinky vyskytovali častejšie medzi staršími pacientmi a pacientmi s poruchou funkcie obličiek; typy udalostí v týchto podskupinách však boli podobné tým, ktoré boli zaznamenané vo všeobecnej populácii. Spomedzi najčastejšie hlásených sa nasledujúce udalosti vyskytli častejšie s Ranexou (početnosti skorigované s ohľadom na početnosti pri podávaní placeba) u starších pacientov (vek $\geq$ 75 rokov) ako u mladších pacientov (< 75 rokov): zápcha (8 % verus 5 %), nevoľnosť (6 % verus 3 %), hypotenzia (5 % verus 1 %) a vracanie (4 % verus 1 %).

U pacientov so slabou alebo miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 –80 ml/min) boli v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 80 ml/min), najčastejšie zaznamenané udalosti a ich početnosti upravené s ohľadom na početnosti pri podávaní placebo nasledovné: zápcha (8 % verus 4 %), závrat (7 % verus 5 %), a nevoľnosť (4 % verus 2 %).

Vo všeobecnosti bol typ a početnosť nežiaducich účinkov hlásených u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg) podobný typu a účinnosti u pacientov s vyššou hmotnosťou (> 60 kg); avšak početnosti nasledujúcich častých nežiaducich účinkov upravené s ohľadom na početnosti pri podávaní placebo boli vyššie pri nízkej telesnej hmotnosti ako u ťažších pacientov: nevoľnosť (14 % oproti 2 %), vracanie (6 % oproti 1 %), a hypotenzia (4 % oproti 2 %).

Nálezy v laboratórnych testoch: U zdravých probandov a u pacientov liečených Ranexou boli pozorované malé, klinicky nevýznamné, vratné zvýšenia hladiny kreatinínu v sére. S týmito nálezmi nesúvisela žiadna renálna toxicita. V štúdií funkcií obličiek u zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo zníženie klírensu kreatinínu bez zmeny rýchlosti glomerulárnej filtrácie, čo zodpovedá inhibícií renálnej tubulárnej sekrécie kreatinínu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V štúdií perorálnej znášanlivosti vysokých dávok na pacientoch s angínou sa výskyt závratu, nevoľnosti a vracania zvyšoval v závislosti od dávky. Okrem týchto nežiaducich účinkov bola v štúdií intravenózneho predávkovania so zdravými dobrovoľníkmi pozorovaná diplopia, letargia, a synkopa. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo monitorovať a terapia musí byť symptomatická a podporná.

Približne 62 % ranolazínu sa viaže na proteíny plazmy, preto úplný klírens po hemodialýze nie je pravdepodobný.

V rámci postmarketingových skúseností sa vyskytli hlásenia o úmyselnom predávkovaní samotnou Ranexou alebo v kombinácii s inými liekmi s fatálnymi následkami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné kardiaká, kód ATC: C01EB18

Mechanizmus pôsobenia: Mechanizmus pôsobenia ranolazínu je vo veľkej miere neznámy. Ranolazín môže mať určité antianginózne účinky vďaka inhibícii neskorého sodíkového prúdu v bunkách srdca. Tá znižuje vnútrobunkovú akumuláciu sodíka a následne znižuje aj vnútrobunkové preťaženie vápnikom. Predpokladá sa, že ranolazín svojim účinkom znižujúcim neskorý sodíkový prúd znižuje pri ischémii tieto vnútrobunkové poruchy iónovej rovnováhy. Očakáva sa, že takéto zníženie preťaženia celulárnym vápnikom zlepšuje uvoľnenie myokardu a znižuje tak diastolickú tuhosť ľavej srdcovej komory. Klinické dôkazy inhibície neskorého sodíkového prúdu ranolazínom poskytujú významné skrátenie intervalu QTc a zlepšenie diastolického uvoľnenia v otvorenej štúdií na 5 pacientoch so syndrómom dlhého intervalu QT (génová mutácia LQT3 je SCN5A Δ KPQ).

Tieto účinky nie sú závislé od zmien tepovej frekvencie, krvného tlaku ani vazodilatácie.

Farmakodynamické účinky

Hemodynamické účinky: Minimálne znížené priemerného srdcového tepu (< 2 tepy za minútu) a priemerného systolického krvného tlaku (< 3 mm Hg) bolo pozorované u pacientov liečených v kontrolovaných štúdiách samotným ranolazínom, alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liekmi.

Elektrokardiografické účinky: U pacientov liečených Ranexou bolo pozorované zvýšenie intervalu QTc súvisiace s dávkovaním a koncentráciou v plazme (o 6 ms pri 1000 mg dva razy denne), zníženie amplitúdy T vlny, a v niektorých prípadoch aj zálomoch T vlny. Prevláda názor, že tieto účinky ranolazínu na povrch elektrokardiogramu sú dôsledkom inhibície rýchleho draslíkového rektifikačného prúdu, ktorý predlžuje ventrikulárny akčný potenciál, a inhibície neskorého sodíkového prúdu, ktorý skracuje ventrikulárny akčný potenciál. Populačná analýza kombinovaných údajov 1308 pacientov a zdravých dobrovoľníkov preukázala priemerné zvýšenie QTc oproti východiskovej hodnote o 2,4 ms na 1000 ng/ml koncentrácie ranolazínu v plazme. Táto hodnota je konzistentná s údajmi z hlavnej klinickej štúdie, kde stredné zmeny QTcF (korekcie podľa Fridericii) oproti počiatočnému stavu po dávkach 500 a 750 mg dva razy denne dosiahli 1,9 a 4,9 ms, v zodpovedajúcom poradí. Sklon je vyšší u pacientov s klinicky významným zhoršením funkcie pečene.

V rozsiahlej štúdii mortality (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacientoch s nestabilnou angínou bez elevácie ST segmentu u myokardiálneho infarktu (UA/NSTEMI ACS), nebol medzi Ranexou a placebom rozdiel v riziku mortality spôsobenej všetkými príčinami (relatívne riziko ranolazín : placebo 0,99), náhla srdcová smrť (relatívne riziko ranolazín : placebo 0,87), ani vo frekvencii symptomatickej dokumentovanej arytmie (3,0 % v porovnaní s 3,1 %).

Podľa 7-dňového Holterovho monitorovania v štúdii MERLIN-TIMI 36 neboli u 3162 pacientov liečených Ranexou pozorované žiadne proarytmické účinky. Výskyt arytmií u pacientov liečených Ranexou bol významne nižší (80 %) v porovnaní s placebom (87 %), vrátane ventrikulárnej tachykardie ≥ 8 úderov (5 % v porovnaní s 8 %).

Klinická účinnosť a bezpečnosť: Klinické štúdie preukázali účinnosť a bezpečnosť pri liečbe pacientov s chronickou angínou, a to ako pri liečbe Ranexou samotnou, alebo ak bol prínos iných liekov na angínu nižší ako optimálny.

V hlavnej štúdii CARISA bola Ranexa doplnená k liečbe atenololom 50 mg raz denne, amlodipinom 5 mg raz denne alebo diltiazemom 180 mg raz denne. Osemstodvadsaťtri pacientov (23 % žien) bolo randomizovaných do 12-týždňovej liečby dvakrát denne podávanou Ranexou 750 mg dvakrát denne, 1000 mg dvakrát denne, alebo placebom. Ranexa preukázala vyššiu účinnosť ako placebo pri oboch skúmaných dávkach predĺžením času telesného cvičenia s minimom pri 12 týždňoch, keď bola použitá ako doplnková terapia. Medzi dĺžkami času telesného cvičenia pri oboch dávkach však nebol žiadny rozdiel (24 sekúnd v porovnaní s placebom; $p \leq 0.03$).

Ranexa mala v porovnaní s placebom za následok významné zníženie počtu záchvatov angíny za týždeň a spotreby krátko účinkujúceho nitroglycerínu. Počas liečby sa nevyvinula tolerancia na ranolazín a ani po náhlom ukončení liečby nebolo pozorované spontánne zvýšenie záchvatov angíny. Zlepšenie dĺžky telesného cvičenia u žien dosiahlo približne 33 % zlepšenia u mužov pri úrovni dávkovania 1000 mg dva razy denne. Zníženie frekvencie záchvatov angíny a spotreby nitroglycerínu však bolo podobné u mužov i žien. S ohľadom na vedľajšie účinky závislé od dávky a podobnú účinnosť pri 750 a 1000 mg dva razy denne sa odporúča maximálna dávka 750 mg dva razy denne.

V druhej štúdii – ERICA, sa Ranexa doplnila k liečbe amlodipinom 10 mg raz denne (maximálna dávka uvedená na etikete). Bolo randomizovaných 565 pacientov, ktorí dostali úvodnú dávku Ranexa 500 mg dvakrát denne alebo placebo v priebehu 1 týždňa, po čom nasledovalo 6 týždňov liečby s Ranexou 1000 mg dvakrát denne alebo placebom, spolu so súčasnou liečbou amlodipinom 10 mg raz denne. Okrem toho 45% populácia v štúdii dostávala aj dlhodobu pôsobiacu nitráty. Ranexa mala v porovnaní s placebom za následok významné zníženie počtu záchvatov angíny za týždeň ($p = 0,028$) a spotreby krátko účinkujúceho nitroglycerínu ($p = 0,014$). Priemerný počet záchvatov angíny a spotrebovaných tabliet nitroglycerínu sa znížil približne o jeden za týždeň.

V hlavnej štúdii na stanovenie dávkovania MARISA sa ranolazín používal ako monoterapia. Na liečbu Ranexou podávanou v dávke 500 mg dvakrát denne, 1000 mg dvakrát denne, 1500 mg dvakrát denne a placebom v zodpovedajúcich skupinách, vždy v trvaní jedného týždňa, bolo randomizovaných do raz prekříženej skúšky 191 pacientov. Ranexa významne predstihla placebo z hľadiska predĺženia času telesného cvičenia, času do nástupu angíny a času depresie segmentu ST o 1 mm pri všetkých študovaných dávkach, pričom bol pozorovaný vzťah medzi dávkou a odpoveďou. Zlepšenie dĺžky telesného cvičenia bolo štatisticky významné v porovnaní s placebom pre všetky tri dávky ranolazínu, od 24 sekúnd pri 500 mg dva razy denne do 46 sekúnd pri 1500 mg dva razy denne, čo preukazuje odpoveď súvisiacu s dávkou. V tejto štúdii bola dĺžka času telesného cvičenia najdlhšia v skupine s 1500 mg, avšak tu bolo pozorované neúmerne zvýšenie vedľajších účinkov a dávka 1500 mg už nebola ďalej študovaná.

V štúdii s veľkým výstupom (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacientoch s UA/NSTEMI ACS, neboli zistené žiadne rozdiely rizika mortality spôsobenej všetkými príčinami (relatívne riziko ranolazín:placebo 0,99), náhlou srdcovou smrťou (relatívne riziko ranolazín:placebo 0,87), ani frekvencie symptomaticky dokumentovaných arytmií (3,0 % oproti 3,1 %) medzi Ranexou a placebom, bola Ranexa doplnená k štandardnej lekárskej terapii (zahŕňajúcej betablokátory, blokátory vápnikového kanála, nitráty, antitrombocytické prípravky, lieky znižujúce sériové lipidy a inhibítory ACE). Približne polovica pacientov v štúdii MERLIN-TIMI 36 malo anamnézu angíny. Výsledky preukazujú, že dĺžka telesného cvičenia bola o 31 sekúnd dlhšie u pacientov užívajúcich ranolazín oproti pacientom užívajúcim placebo ($p = 0,002$). Dotazník Seattle Angina Questionnaire preukázal významné účinky na viaceré parametre, vrátane frekvencie angíny ($p < 0,001$), v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.

Do kontrolovaných klinických štúdií bola zaradená len malá časť osôb, ktorá nepatrila do bielej etnickej rasy. Preto nie je možné urobiť žiadne závery z hľadiska účinku a bezpečnosti pre príslušníkov iných etnických rás.

Vo fáze 3 dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii (RIVER-PCI) s 2 604 pacientmi staršími ako 18 rokov s anamnézou chronickej angíny a inkompletnej revaskularizácie po perkutánnej koronárnej intervencii (PCI) s dávkou až do 1 000 mg dvakrát denne (dávka nie je schválená v aktuálnom SPC). Nebol štatisticky významný rozdiel v primárnom cieľovom parametri (čas do prvého výskytu revaskularizácie na základe ischémie alebo hospitalizácie na základe ischémie bez revaskularizácie) medzi skupinou s ranolazínom (26,2 %) a skupinou s placebom (28,3 %), pomer rizika 0,95, 95 % CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Riziko mortality z akejkoľvek príčiny, z kardiovaskulárnej smrti alebo závažných kardiovaskulárnych príhod (MACE, major adverse cardiovascular events) a hospitalizácie pre srdcové zlyhanie bolo podobné medzi skupinami v celkovej populácii, avšak MACE boli hlásené častejšie u pacientov starších ako 75 rokov liečených ranolazínom v porovnaní s placebom (17,0 % verzus 11,3 %, v uvedenom poradí), navyše bol zvýšený počet mortality z akejkoľvek príčiny u pacientov starších ako 75 rokov (9,2 % verzus 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximálne koncentrácie v plazme ($C_{\max}$) po perorálnom podávaní Ranexy sa spravidla pozorujú po 2 až 6 hodinách. Rovnovážny stav sa spravidla dosahuje v priebehu 3 dní pri dávkovaní dvakrát denne.

Absorpcia: Priemerná absolútna biologická dostupnosť ranolazínu po perorálnom podávaní tabliet ranolazínu s okamžitým uvoľňovaním sa nachádza v rozsahu od 35 do 50 %, s veľkou variabilitou medzi jednotlivcami. Expozícia Ranexy sa zvyšuje viac ako úmerne dávke. Pri zvýšení dávky z 500 mg na 1000 mg dva razy denne došlo v rovnovážnom stave k 2,5 až 3-násobnému zväčšeniu AUC. Pri farmakokinetických štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch sa hodnota $C_{\max}$ v rovnovážnom stave pohybovala v priemere na úrovni približne 1770 (SD 1040) ng/ml, AUC_{0-12} v rovnovážnom stave bola v priemere 13 700 (SD 8290) ng x h/ml, po podaní dávky 500 mg dva razy denne. Jedlo neovplyvňuje rýchlosť ani rozsah absorpcie ranolazínu.

Rozdelenie: Približne 62 % ranolazínu sa viaže na plazmové proteíny, hlavne na kyslý glykoproteín alfa-1, a slabšie na albumín. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je približne 180 l.

Vylučovanie: Ranolazín sa vylučuje predovšetkým metabolizmom. Menej ako 5 % dávka sa vylučuje v nezmenenej podobe v moči a stolici. Po podaní jednej perorálnej dávky 500 mg [^{14}C] označeného ranolazínu zdravým probandom bolo 73 % rádioaktivity zistené v moči a 25 % v stolici.

Klírens ranolazínu závisí od dávkovania, znižuje sa so zvyšovaním dávky. Polčas vylučovania po intravenóznom podaní je približne 2–3 hodiny. Pri rovnovážnom stave po perorálnom podávaní ranolazínu je konečný polčas vylučovania približne 7 hodín, s ohľadom na vylučovanie limitované rýchlosťou absorpcie.

Biotransformácia: Ranolazín podstupuje rýchly a rozsiahly metabolizmus. U zdravých mladých dospelých pripadá na ranolazín približne 13 % rádioaktivity v plazme po jednej perorálnej 500 mg dávke [^{14}C] označeného ranolazínu. Veľký počet metabolitov bol zistený v ľudskej plazme (47 metabolitov), v moči (>100 metabolitov) a v stolici (25 metabolitov). Bolo identifikovaných štrnásť primárnych ciest, z ktorých sú najdôležitejšie O-demetylácia a N-dealkylácia. Štúdie *in vitro* s použitím mikrozómov ľudskej pečene naznačujú, že ranolazín je metabolizovaný predovšetkým CYP3A4, avšak takisto aj CYP2D6. Pri 500 mg dvakrát denne mali probandi s absenciou aktivity CYP2D6 (pomalí metabolizátori, PM) o 62 % vyššiu AUC ako probandi s metabolizačnou schopnosťou CYP2D6 (extenzívni metabolizátori, EM). Príslušný rozdiel pri dávkovaní 1000 mg dvakrát denne predstavoval 25 %.

Špeciálne populácie

Vplyv rôznych faktorov na farmakokinetiku ranolazínu bol zisťovaný v populačnom farmakokinetickom hodnotení na 928 pacientoch s angínou a zdravých probandoch.

Vplyv pohlavia: Pohlavie nemá klinicky významný účinok na farmakokinetické parametre.

Pacienti vo vyššom veku: Samotný vek nemá klinicky významný účinok na farmakokinetické parametre. Expozícia ranolazínu u pacientov vo vyššom veku sa však môže zvýšiť v súvislosti so znížením funkcie obličiek.

Telesná hmotnosť: V porovnaní s probandami vážiacimi 70 kg bola odhadovaná expozícia približne 1,4-násobne vyššia u probandov vážiacich 40 kg.

CHF: U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním triedy NYHA III a IV boli odhadované koncentrácie v plazme 1,3-násobne vyššie.

Porucha funkcie obličiek: V štúdií hodnotiacej vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku ranolazínu bola AUC ranolazínu v priemere 1,7- až 2-násobne vyššia u probandov so slabou, miernou a závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s probandmi s normálnou renálnou funkciou. Veľké rozdiely v AUC boli zaznamenané u rôznych probandov s poruchou funkcie obličiek. AUC metabolitov sa zvyšovala so znížením funkcie obličiek. AUC jedného farmakologicky aktívneho metabolitu ranolazínu bola 5-násobne zvýšená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

V populačnej farmakokinetikej analýze sa odhadovaná expozícia ranolazínu 1,2-násobne zvýšila u probandov s miernou poruchou (klírens kreatinínu 40 ml/min). U probandov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10-30 ml/min) sa zvýšenie expozície ranolazínu odhadovalo na 1,3- až 1,8-násobok.

Vplyv dialýzy na farmakokinetiku ranolazínu nebol hodnotený.

Porucha funkcie pečene: Farmakokinetika ranolazínu sa vyhodnocovala u pacientov so slabou až miernou poruchou funkcie pečene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. AUC ranolazínu zostala nezmenená u pacientov so slabou poruchou funkcie

pečene, zvýšila sa však na 1,8-násobok u pacientov s miernou poruchou. Predĺženie intervalu QT bolo u týchto pacientov zreteľnejšie.

Pediatrická populácia: Farmakokinetické parametre ranolazínu neboli študované u detí a dospievajúcich (< 18 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce účinky neboli počas klinických štúdií zaznamenané, avšak u zvierat s úrovňami podobnými klinickým úrovňam expozície išlo o tieto nežiaduce účinky: Ranolazín bol spojovaný s kŕčovitými záchvatmi a zvýšenou mortalitou u potkanov a psov pri približne trojnásobne vyšších koncentráciách v plazme ako pri navrhovaných maximálnych klinických dávkach.

Štúdie chronickej toxicity na potkanoch naznačili, že pri expozíciách mierne vyšších ako sú pozorované u klinických pacientov bola liečba spojená s účinkami na nadobličky. Tento účinok je spojovaný so zvýšenými koncentraciami cholesterolu v plazme. U ľudí neboli zistené žiadne podobné zmeny. Žiadny účinok na adrenokortikálnu os nebol zaznamenaný u ľudí.

V dlhodobých štúdiách karcinogenity pri dávkach ranolazínu do 50 mg/kg/deň (150 mg/m²/deň) na myšiach a 150 mg/kg/deň (900 mg/m²/deň) na potkanoch neboli pozorované žiadne významné zvýšenia výskytu tumorov akéhokoľvek typu. Tieto dávky sú ekvivalentné 0,1 resp. 0,8 násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí, ktorá zodpovedá 2 gramom na základe mg/m², a predstavujú maximálne tolerované dávky u týchto druhov.

U samcov a samic potkanov nemalo perorálne podávanie ranolazínu, pri expozícii (AUC) 3,6-krát alebo 6,6-krát vyššej ako sa očakávalo u ľudí, žiadny vplyv na fertilitu.

Štúdie embryofetálnej toxicity sa uskutočnili u potkanov a králikov: žiadny účinok sa nepozoroval na plody králikov, ak matky boli vystavené podobným hladinám (AUC) ranolazínu v plazme ako sa očakávali hladiny u ľudí. U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky na ich plody, keď boli matky vystavené 2-krát vyšším hladinám (AUC) ako sa očakávalo u ľudí, avšak znížená hmotnosť plodu a znížená osifikácia sa pozorovali, keď expozícia matiek bola 7,5-krát vyššia ako tá, ktorá sa získala u ľudí. Postnatálna mortalita mláďat nebola zaznamenaná, keď expozícia dojčiacich matiek bola 1,3-krát vyššia ako očakávaná u ľudí, zatiaľ čo pri 3-krát vyššej expozícii bola zaznamenaná postnatálna mortalita a súčasne sa u potkanov preukázalo vylučovanie ranolazínu do mlieka. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u novonarodených potkanov pri hladinách expozície podobnej expozícii pozorovanej u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pomocné látky pre všetky tablety ranolazínu s predĺženým uvoľňovaním:

Karnaubský vosk

Hypromelóza

Stearát horečnatý

Kopolymér etylakrylátu kyseliny metakrylovej (1:1)

Mikrokryštalická celulóza

Hydroxid sodný

Oxid titaničitý

Ďalšie pomocné látky pre tabletu 500 mg:

Makrogol

Polyvinyl alkohol-čiastočne hydrolizovaný

Oxid železitý žltý (E172)

Oxid železitý červený (E172)

Talok

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Pretlačovacie balenie: 5 rokov

Fľaša: 4°roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové pretlačovacie balenia po 15 alebo 20 tabliet na jednu kartu pretlačovacieho balenia. Každý obal obsahuje 2, 3, alebo 5 pretlačovacích balení (30, 60, alebo 100 tabliet) alebo jedna fľaša HDPE obsahujúca 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/462/003 60 tabliet v pretlačovacom balení

EU/1/08/462/004 60 tabliet vo fľaši

EU/1/08/462/009 30 tabliet v pretlačovacom balení

EU/1/08/462/010 100 tabliet v pretlačovacom balení

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júla 2008

Dátum predĺženia registrácie: 3. marca 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 750 mg ranolazínu.

Pomocné látky: Každá tableta obsahuje 0,04 mg azofarbivo E102 a 12,0 mg monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Bledo zelená tableta oválneho tvaru s vygravírovaným 750 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ranexa je indikovaná u dospelých ako doplnková terapia pri symptomatickej liečbe pacientov so stabilnou angínou pectoris, u ktorých sa nedosahuje adekvátna kontrola alebo ktorí sú intolerantní k prvolíniovým antianginóznym terapiám (ako sú beta-blokátory a/alebo antagonisti vápnika).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ranexa sa dodáva ako tablety s predĺženým uvoľňovaním 375 mg, 500 mg a 750 mg.

Dospelí: Odporúčaná východisková dávka Ranexy je 375 mg dvakrát denne. Po 2–4 týždňoch sa dávka musí titrovať na 500 mg dvakrát denne a v závislosti od odpovede pacienta sa ďalej titruje na odporúčané maximálne dávkovanie 750 mg dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Ak pacient pocíti nežiaduce účinky súvisiace s touto terapiou (napr. závrat, nevoľnosť alebo vracanie), môže byť potrebná titrácia Ranexy na 500 mg alebo na 375 mg dvakrát denne. Ak po znížení dávkovania príznaky neustúpia, terapia sa musí vysadiť.

Súčasná terapia s inhibítormi CYP3A4 a P-glykoproteínu (P-gp): Opatrné titrovanie dávky sa odporúča u pacientov liečených miernymi inhibítormi CYP3A4 (napr. diltiazem, flukonazol, erytromycín) alebo inhibítormi P-gp (napr. verapamil, cyklosporín) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súčasná podávanie silných inhibítorov CYP3A4 je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek: Opatrné titrovanie dávkovania sa odporúča u pacientov so slabou až miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–80 ml/min) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2). Ranexa je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie pečene: Opatrné titrovanie dávkovania sa odporúča u pacientov so slabou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Ranexa je kontraindikovaná u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3 a 5.2).

Starší pacienti: U starších pacientov je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časť 4.4). Expozícia ranolazínu u starších pacientov sa môže zvýšiť v dôsledku zníženia funkcie obličiek

súvisiacej s vekom (pozri časť 5.2). Výskyt nežiaducich účinkov bol vyšší u starších pacientov (pozri časť 4.8).

Nízka telesná hmotnosť: Výskyt nežiaducich účinkov bol vyšší u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg). U pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Kongestívne srdcové zlyhanie (CHF): U pacientov s miernym až závažným CHF (trieda NYHA III–IV) je potrebné pri titrovaní dávky postupovať obozretne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ranexi u detí do 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety Ranexa sa musia prehltnúť vcelku, nerozdrobené, nerozlomené a bez žuvania. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.2 a 5.2).

Mierna alebo závažná porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 5.2).

Súčasné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (napr. itraconazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, inhibítorov proteázy HIV, klaritromycínu, telitromycínu, nefazodonu) (pozri časť 4.2 a 4.5).

Súčasné podávanie antiarytmík triedy Ia (napr. chinidín) alebo triedy III (napr. dofetilid, sotalol) iných ako amiodaronu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri predpisovaní ranolazínu alebo jeho titracii smerom nahor je potrebné postupovať obozretne u pacientov, u ktorých sa očakáva zvýšená expozícia:

- Súčasné podávanie miernych inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.2 a 4.5).
- Súčasné podávanie so silno účinnými inhibítormi P-gp (pozri časti 4.2 a 4.5)
- Slabá porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).
- Slabá až mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–80 ml/min) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Starší pacienti (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).
- Pacienti s miernym až závažným CHF (trieda NYHA III–IV) (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s kombináciou týchto faktorov možno očakávať ďalšie zvýšenie expozície.

Pravdepodobný je výskyt vedľajších účinkov závislých od dávkovania. Ak sa Ranexa používa u pacientov s kombináciou viacerých hore uvedených faktorov, je potrebné časté monitorovanie nežiaducich účinkov, zníženie dávky a v prípade potreby aj vysadenie tejto terapie.

Riziko zvýšenej expozície, ktorá vedie k nežiaducim účinkom u týchto rôznych podskupín, je zvýšené u pacientov so stratou aktivity CYP2D6 (pomalí metabolizátori, PM) ako probandi s metabolizačnou schopnosťou CYP2D6 (extenzívni metabolizátori, EM) (pozri časť 5.2). Hore uvedené preventívne opatrenia vychádzajú z rizika u pacienta CYP2D6 PM a sú nevyhnutné, ak stav CYP2D6 nie je známy. Potreba preventívnych opatrení u pacientov so stavom CYP2D6 EM je nižšia. Ak bol stanovený stav CYP2D6 pacienta (napr. stanovením genotypu) alebo ak je vopred známy ako EM, u týchto pacientov možno Ranexu použiť so zvýšenou opatrnosťou, ak vykazujú kombináciu viacerých hore uvedených rizikových faktorov.

Predĺženie intervalu QT: V závislosti od dávky ranolazín blokuje I_{Kr} a predĺžuje QTc interval. Analýza kombinovaných údajov pacientov a zdravých dobrovoľníkov, založená na populácii preukázala, že odhadovaný sklon závislosti medzi koncentráciou v plazme a QTc bol 2,4 ms na 1000 ng/ml, čo približne zodpovedá 2- až 7-ms zvýšeniu nad rozsah koncentrácie v plazme u ranolazínu v dávke 500 až 1000 mg dva razy denne. Pri liečbe pacientov s anamnézou kongenitálneho alebo dedičného syndrómu dlhého QT intervalu, u pacientov so zisteným druhotným predĺžením intervalu QT a u pacientov liečených liekmi, ktoré majú vplyv na interval QTc, je preto potrebné postupovať obozretné (pozri aj časť 4.5).

Liekové interakcie: Predpokladá sa, že súčasné podávanie s induktormi CYP3A4 povedie k strate účinnosti. Ranexa sa nesmie používať u pacientov liečených induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek: S vekom dochádza k poklesu renálnej funkcie, preto je dôležité kontrolovať počas terapie ranolazínom v pravidelných intervaloch renálnu funkciu (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.2).

Laktóza: Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so vzácnymi dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú tento liek užívať.

Azofarbivo E102: tento liek obsahuje azofarbivo E102, ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Sodík: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ranolazín

Inhibítory CYP3A4 alebo P-gp: Ranolazín je substrát cytochrómu CYP3A4. Inhibítory CYP3A4 zvyšujú koncentrácie ranolazínu v plazme. Potenciálne nežiaduce účinky závislé od dávky (napr. nevoľnosť, závrat) sa môžu zvyšovať aj so zvyšovaním koncentrácií v plazme. Súčasná liečba ketokonazolom 200 mg dva razy denne pri liečbe ranolazínom zvýšila plochu pod krivkou (AUC) ranolazínu na 3,0- až 3,9-násobok. Kombinovanie ranolazínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibítory proteázy HIV, klaritromycín, telitromycín, nefazodon) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Silným inhibítorom CYP3A4 je aj grapefruitová šťava.

Diltiazem (180 až 360 mg raz denne), mierne účinný inhibítor CYP3A4, spôsobuje zvýšenie priemerných koncentrácií ranolazínu v rovnovážnom stave v závislosti od dávkovania na 1,5- až 2,4-násobok. U pacientov liečených diltiazemom a inými stredne silno účinnými inhibítormi CYP3A4 (napr. erytromycín, flukonazol) sa odporúča starostlivá titrácia dávky Ranexy. Titrácia Ranexy smerom k nižším dávkam môže byť potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Ranolazín je substrát pre P-gp. Inhibítory P-gp (napr. cyklosporín, verapamil) zvyšujú hladiny ranolazínu v plazme. Verapamil (120 mg trikrát denne) zvyšuje koncentrácie ranolazínu v rovnovážnom stave na 2,2-násobok. U pacientov liečených inhibítormi P-gp je potrebná starostlivá titrácia dávky Ranexy. Titrácia Ranexy smerom k nižším dávkam môže byť potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Induktory CYP3A4: Rifampicín (600 mg raz denne) znižuje rovnovážne koncentrácie ranolazínu približne o 95 %. Je potrebné vyhýbať sa nasadeniu liečby Ranexou pri podávaní induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník) (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP2D6: Ranolazín je čiastočne metabolizovaný CYP2D6, preto inhibítory tohto enzýmu môžu zvyšovať koncentrácie ranolazínu v plazme. Silne účinný inhibítor CYP2D6 paroxetín v dávke 20 mg raz denne zvyšoval koncentrácie ranolazínu v plazme v rovnovážnom stave 1000 mg dva razy

denne priemerne na 1,2-násobok. Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pri dávke 500 mg dva razy denne by súčasné podávanie silne účinného inhibítora CYP2D6 mohlo spôsobiť zvýšenie AUC ranolazínu o 62 %.

Účinky ranolazínu na iné lieky

Ranolazín je mierne až silno účinný inhibítor P-gp a slabý inhibítor CYP3A4. Môže zvyšovať koncentrácie substrátov P-gp alebo CYP3A4 v plazme. Distribúcia liekov transportovaných P-gp v tkanivách sa môže zvýšiť.

Môže byť potrebná úprava dávky citlivých substrátov CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín) a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus), pretože RANEXA môže zvyšovať plazmatické koncentrácie týchto liekov.

Dostupné údaje nasvedčujú, že ranolazín je slabý inhibítor CYP2D6. Pri súčasnom podávaní Ranexy 750 mg 2x denne s metoprololom dôjde k zvýšeniu koncentrácie metoprololu v plazme v priemer na 1,8 násobok. Preto sa môže expozícia metoprololu ako i iných inhibítorov CYP2D6 (napr. propafenon a flecainid alebo v menšej miere i tricyklické antidepresíva a antipsychotiká) pri súčasnom užívaní Ranexy zvýšiť, preto sa odporúča zníženie dávkovania týchto liekov.

Inhibičný potenciál CYP2B6 nebol hodnotený. Pri súčasnom podávaní so substrátmi CYP2B6 (napr. bupropion, efavirenz, cyklofosfamid) sa odporúča zvýšená opatrnosť.

Digoxín: Pri súčasnom podávaní Ranexy a digoxínu bolo zaznamenané zvýšenie koncentrácií digoxínu v plazme v priemere na 1,5-násobok. Z tohto dôvodu sa pri nasadzovaní a vysadzovaní liečby Ranexou musia monitorovať hladiny digoxínu.

Simvastatín: Metabolizmus a klírens simvastatínu silno závisia od CYP3A4. Pri podávaní Ranexy v dávke 1000 mg dvakrát denne sa zvýšili koncentrácie simvastatínlaktónu, kyseliny simvastatínovej v plazmecca na 2 násobok. Rabdomyolýza bola spojená s vysokými dávkami simvastatínu a počas postmarketingových skúseností boli pozorované prípady rabdomyolýzy u pacientov užívajúcich Ranexu a simvastatín. U pacientov, ktorí užívajú akúkoľvek dávku Ranexy, je limit dávky simvastatínu 20 mg jedenkrát denne.

Atorvastatín: podávanie Ranexy 1000 mg dvakrát denne zvýšilo C_{max} a AUC atorvastatínu podávaného v dávke 80 mg jedenkrát denne 1,4 a 1,3 násobne a zmenilo C_{max} a AUC metabolitov atorvastatínu menej ako 35 %. Môže sa zväziť limitovanie dávky atorvastatínu a vhodné klinické monitorovanie pacienta, ktorý užíva Ranexu.

Pri liečbe Ranexou sa môže zväziť obmedzenie dávky iných statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 (napr. lovastatínu).

Takrolimus, cyklosporín, sirolimus, everolimus: Po podaní ranolazínu sa u pacientov pozorovali zvýšené plazmatické koncentrácie takrolimusu, CYP3A4 substrátu. Pri súčasnom podávaní Ranexy a takrolimusu sa odporúča sledovanie hladín takrolimusu v krvi a podľa toho úprava dávky takrolimusu. Toto sa odporúča aj pre iné CYP3A4 substráty s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. cyklosporín, sirolimus, everolimus).

Lieky transportované organickými kationovými transportérmi - 2 (OCT2): Pri podávaní Ranexy 500 mg a 1000 mg dvakrát denne pacientom s diabetom mellitom sa zvýšila plazmatická expozícia metformínu (1000 mg dvakrát denne) 1,4 a 1,8 krát v uvedenom poradí. Expozícia iným OCT2 substrátom, vrátane, ale nie obmedzene, pindololu a vareniklínu, môže byť ovplyvnená podobným spôsobom.

Existuje teoretické riziko, že súčasná liečba ranolazínom a inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc, môže spôsobiť farmakodynamickú interakciu a zvýšenie možného rizika ventrikulárnych arytmií. Príkladom takýchto liekov sú aj určité antihistaminiká (napr. terfenadín,

astemizol, mizolastin), niektoré antiarytmiká (napr. chinidín, disopyramid, prokainamid), erytromycín, a tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, doxepín, amitriptylín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita: K dispozícii sú iba obmedzené údaje o používaní ranolazínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxickú (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ranexa má byť užívaná počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie: Nie je známe, či sa ranolazín vylučuje do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje preukázali u potkanov vylučovanie ranolazínu do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3). Nemožno vylúčiť riziko pre dojčatá. Ranexa sa nesmie používať počas dojčenia.

Fertilita: Reprodukčné štúdie na zvieratách neindikovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Účinok ranolazínu na fertilitu u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinkov Ranexy na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ranexa môže spôsobiť závrat, rozmazané videnie, diplopia, stav zmätenosti, abnormálna koordinácia, halucinácie (pozri časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich Ranexu sú vo všeobecnosti slabé až mierne závažné a často sa prejavujú v prvých 2 týždňoch liečby. Boli zaznamenané počas 3. fázy programu klinického vývoja, do ktorého sa zapojilo celkom 1030 pacientov s chronickou angínou liečenou Ranexou.

Prehľad vedľajších účinkov, považovaných prinajmenšom za potenciálne súvisiace s liečbou, sa uvádza ďalej v členení podľa telesného systému, triedy orgánových systémov a absolútnej početnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: anorexia, znížená chuť do jedla, dehydratácia

Zriedkavé: hyponatrémia

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Menej časté: úzkosť, nespavosť, stav zmätenosti, halucinácie.

Zriedkavé: dezorientácia.

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, bolesti hlavy.

Menej časté: letargia, synkopa, hypoestézia, somnolencia, tras, polohový závrat, parestézie.

Zriedkavé: amnézia, znížená úroveň vedomia, strata vedomia, abnormálna koordinácia, poruchy chôdze, parosmia.

Neznáme: myoklonus.

Poruchy oka

Menej časté: rozmazané videnie, poruchy videnia, diplopia.

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo, hučanie v ušiach (tinnitus).

Zriedkavé: zhoršený sluch.

Cievne poruchy

Menej časté: návaly horúčavy, hypotenzia.
Zriedkavé: periférny chlad, ortostatická hypotenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe, kašeľ, epistaxia.
Zriedkavé: znížená priechodnosť hrdla.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: zápcha, vracanie, nevoľnosť.
Menej časté: bolesti žalúdka, sucho v ústach, dyspepsia, plynatosť, žalúdočné ťažkosti.
Zriedkavé: pankreatitída, erozívna duodenitída, orálna hypoestézia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: svrbenie, hyperhydróza.
Zriedkavé: angioedém, alergická dermatitída, žihľavka, studený pot, ekzantém.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: bolesti končatín, svalové kŕče, opuch kĺbov, muskulárna slabosť.

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Menej časté: dyzúria, hematúria, chromatúria.
Zriedkavé: akútne zlyhanie obličiek, retencia moču.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia.
Menej časté: únava, periférny edém.

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšený obsah močoviny v krvi, predĺžený korigovaný interval QT, zvýšený počet krvných platničiek alebo bielych krviniek, pokles hmotnosti.
Zriedkavé: zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Profil nežiaducich účinkov bol celkovo podobný ako v štúdiu MERLIN-TIMI 36. V tejto dlhodobej štúdiu bolo akútne zlyhanie obličiek hlásené s incidenciou menej ako 1 % u pacientov liečených placebom a ranolazínom. Hodnotenia u pacientov, ktorí môžu byť považovaní za pacientov s vyšším rizikom nežiaducich účinkov pri liečbe inými liekmi proti angíne, napr. pacientov s diabetes, srdcovou poruchou I a II triedy, alebo obštruktívnou chorobou dýchacích ciest, potvrdili, že tieto stavy nesúviseli s klinicky významným zvýšením výskytu nežiaducich účinkov.

Zvýšený výskyt nežiaducich účinkov bol pozorovaný u pacientov liečených ranolazínom v štúdiu RIVER-PCI (pozri časť 5.1), v ktorej pacienti s nekompletnou revaskularizáciou po PCI (perkutánnu koronárna intervencia) dostávali ranolazín až do 1 000 mg dvakrát denne alebo placebo po dobu cca 70 týždňov. V tejto štúdiu bol hlásený vyšší výskyt kongestívneho zlyhania srdca v skupine s ranolazínom (2,2 % verus 1,0 % v skupine s placebom). Aj výskyt tranzitórneho ischemického ataku bol častejší u pacientov s ranolazínom v dávke 1 000 mg dvakrát denne v porovnaní s placebom (1,0 % verus 0,2 %, v uvedenom poradí), avšak incidencia mozgovej príhody bola podobná v oboch skupinách pacientov (ranolazín 1,7 % verus 1,5 % placebo).

Starší pacienti, porucha funkcie obličiek a nízka telesná hmotnosť: Vo všeobecnosti sa nežiaduce účinky vyskytovali častejšie medzi staršími pacientmi a pacientmi s poruchou funkcie obličiek; typy udalostí v týchto podskupinách však boli podobné tým, ktoré boli zaznamenané vo všeobecnej populácii. Spomedzi najčastejšie hlásených sa nasledujúce udalosti vyskytli častejšie s Ranexou (početnosti skorigované s ohľadom na početnosti pri podávaní placeba) u starších pacientov (vek ≥ 75

rokov) ako u mladších pacientov (< 75 rokov): zápcha (8 % verzus 5 %), nevoľnosť (6 % verzus 3 %), hypotenzia (5 % verzus 1 %) a vracanie (4 % verzus 1 %).

U pacientov so slabou alebo miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 –80 ml/min) boli v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 80 ml/min), najčastejšie zaznamenané udalosti a ich početnosti upravené s ohľadom na početnosti pri podávaní placebo nasledovné: zápcha (8 % verzus 4 %), závrat (7 % verzus 5 %), a nevoľnosť (4 % verzus 2 %).

Vo všeobecnosti bol typ a početnosť nežiaducich účinkov hlásených u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg) podobný typu a účinnosti u pacientov s vyššou hmotnosťou (> 60 kg); avšak početnosti nasledujúcich častých nežiaducich účinkov upravené s ohľadom na početnosti pri podávaní placebo boli vyššie pri nízkej telesnej hmotnosti ako u ťažších pacientov: nevoľnosť (14 % oproti 2 %), vracanie (6 % oproti 1 %), a hypotenzia (4 % oproti 2 %).

Nálezy v laboratórnych testoch: U zdravých probandov a u pacientov liečených Ranexou boli pozorované malé, klinicky nevýznamné, vratné zvýšenia hladiny kreatinínu v sére. S týmito nálezmi nesúvisela žiadna renálna toxicita. V štúdií funkcií obličiek u zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo zníženie klírensu kreatinínu bez zmeny rýchlosti glomerulárnej filtrácie, čo zodpovedá inhibícii renálnej tubulárnej sekrécie kreatinínu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V štúdií perorálnej znášanlivosti vysokých dávok na pacientoch s angínou sa výskyt závratu, nevoľnosti a vracania zvyšoval v závislosti od dávky. Okrem týchto nežiaducich účinkov bola v štúdií intravenózneho predávkovania so zdravými dobrovoľníkmi pozorovaná diplopia, letargia, a synkopa. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo monitorovať a terapia musí byť symptomatická a podporná.

Približne 62 % ranolazínu sa viaže na proteíny plazmy, preto úplný klírens po hemodialýze nie je pravdepodobný.

V rámci postmarketingových skúseností sa vyskytli hlásenia o úmyselnom predávkovaní samotnou Ranexou alebo v kombinácii s inými liekmi s fatálnymi následkami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné kardiaká, kód ATC: C01EB18

Mechanizmus pôsobenia: Mechanizmus pôsobenia ranolazínu je vo veľkej miere neznámy. Ranolazín môže mať určité antianginózne účinky vďaka inhibícii neskorého sodíkového prúdu v bunkách srdca. Tá znižuje vnútrobunkovú akumuláciu sodíka a následne znižuje aj vnútrobunkové preťaženie vápnikom. Predpokladá sa, že ranolazín svojim účinkom znižujúcim neskorý sodíkový prúd znižuje pri ischémii tieto vnútrobunkové poruchy iónovej rovnováhy. Očakáva sa, že takéto zníženie preťaženia celulárnym vápnikom zlepšuje uvoľnenie myokardu a znižuje tak diastolickú tuhosť ľavej srdcovej komory. Klinické dôkazy inhibície neskorého sodíkového prúdu ranolazínom poskytuje významné skrátenie intervalu QTc a zlepšenie diastolického uvoľnenia v otvorenej štúdií na 5 pacientoch so syndrómom dlhého intervalu QT (génová mutácia LQT3 je SCN5A Δ KPQ).

Tieto účinky nie sú závislé od zmien tepovej frekvencie, krvného tlaku ani vazodilatácie.

Farmakodynamické účinky

Hemodynamické účinky: Minimálne znížene priemerného srdcového tepu (< 2 tepy za minútu) a priemerného systolického krvného tlaku (< 3 mm Hg) bolo pozorované u pacientov liečených v kontrolovaných štúdiách samotným ranolazínom, alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liekmi.

Elektrokardiografické účinky: U pacientov liečených Ranexou bolo pozorované zvýšenie intervalu QTc súvisiace s dávkovaním a koncentráciou v plazme (o 6 ms pri 1000 mg dva razy denne), zníženie amplitúdy T vlny, a v niektorých prípadoch aj zálomoch T vlny. Prevláda názor, že tieto účinky ranolazínu na povrch elektrokardiogramu sú dôsledkom inhibície rýchleho draslíkového rektifikačného prúdu, ktorý predlžuje ventrikulárny akčný potenciál, a inhibície neskorého sodíkového prúdu, ktorý skracuje ventrikulárny akčný potenciál. Populačná analýza kombinovaných údajov 1308 pacientov a zdravých dobrovoľníkov preukázala priemerné zvýšenie QTc oproti východiskovej hodnote o 2,4 ms na 1000 ng/ml koncentrácie ranolazínu v plazme. Táto hodnota je konzistentná s údajmi z hlavnej klinickej štúdie, kde stredné zmeny QTcF (korekcie podľa Fridericii) oproti počiatočnému stavu po dávkach 500 a 750 mg dva razy denne dosiahli 1,9 a 4,9 ms, v zodpovedajúcom poradí. Sklon je vyšší u pacientov s klinicky významným zhoršením funkcie pečene.

V rozsiahlej štúdii mortality (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacientoch s nestabilnou angínou bez elevácie ST segmentu u myokardiálneho infarktu (UA/NSTEMI ACS), nebol medzi Ranexou a placebom rozdiel v riziku mortality spôsobenej všetkými príčinami (relatívne riziko ranolazín : placebo 0,99), náhla srdcová smrť (relatívne riziko ranolazín : placebo 0,87), ani vo frekvencii symptomatickej dokumentovanej arytmie (3,0 % v porovnaní s 3,1 %).

Podľa 7-dňového Holterovho monitorovania v štúdii MERLIN-TIMI 36 neboli u 3162 pacientov liečených Ranexou pozorované žiadne proarytmické účinky. Výskyt arytmií u pacientov liečených Ranexou bol významne nižší (80 %) v porovnaní s placebom (87 %), vrátane ventrikulárnej tachykardie ≥ 8 úderov (5 % v porovnaní s 8 %).

Klinická účinnosť a bezpečnosť: Klinické štúdie preukázali účinnosť a bezpečnosť pri liečbe pacientov s chronickou angínou, a to ako pri liečbe Ranexou samotnou, alebo ak bol prínos iných liekov na angínu nižší ako optimálny.

V hlavnej štúdii CARISA bola Ranexa doplnená k liečbe atenololom 50 mg raz denne, amlodipinom 5 mg raz denne alebo diltiazemom 180 mg raz denne. Osemstodvadsaťtri pacientov (23 % žien) bolo randomizovaných do 12-týždennej liečby dvakrát denne podávanou Ranexou 750 mg dvakrát denne, 1000 mg dvakrát denne, alebo placebom. Ranexa preukázala vyššiu účinnosť ako placebo pri oboch skúmaných dávkach predĺžením času telesného cvičenia s minimom pri 12 týždňoch, keď bola použitá ako doplnková terapia. Medzi dĺžkami času telesného cvičenia pri oboch dávkach však nebol žiadny rozdiel (24 sekúnd v porovnaní s placebom; $p \leq 0.03$).

Ranexa mala v porovnaní s placebom za následok významné zníženie počtu záchvatov angíny za týždeň a spotreby krátko účinkujúceho nitroglycerínu. Počas liečby sa nevyvinula tolerancia na ranolazín a ani po náhlom ukončení liečby nebolo pozorované spontánne zvýšenie záchvatov angíny. Zlepšenie dĺžky telesného cvičenia u žien dosiahlo približne 33 % zlepšenia u mužov pri úrovni dávkovania 1000 mg dva razy denne. Zníženie frekvencie záchvatov angíny a spotreby nitroglycerínu však bolo podobné u mužov i žien. S ohľadom na vedľajšie účinky závislé od dávky a podobnú účinnosť pri 750 a 1000 mg dva razy denne sa odporúča maximálna dávka 750 mg dva razy denne.

V druhej štúdii – ERICA, sa Ranexa doplnila k liečbe amlodipinom 10 mg raz denne (maximálna dávka uvedená na etikete). Bolo randomizovaných 565 pacientov, ktorí dostali úvodnú dávku Ranexa 500 mg dvakrát denne alebo placebo v priebehu 1 týždňa, po čom nasledovalo 6 týždňov liečby s Ranexou 1000 mg dvakrát denne alebo placebom, spolu so súčasnou liečbou amlodipinom 10 mg raz denne. Okrem toho 45% populácia v štúdii dostávala aj dlhodobu pôsobiace nitráty. Ranexa mala v porovnaní s placebom za následok významné zníženie počtu záchvatov angíny za týždeň ($p = 0,028$) a

spotreby krátko účinkujúceho nitroglycerínu ($p = 0,014$). Priemerný počet záchvatov angíny a spotrebovaných tabliet nitroglycerínu sa znížil približne o jeden za týždeň.

V hlavnej štúdii na stanovenie dávkovania MARISA sa ranolazín používal ako monoterapia. Na liečbu Ranexou podávanou v dávke 500 mg dvakrát denne, 1000 mg dvakrát denne, 1500 mg dvakrát denne a placebom v zodpovedajúcich skupinách, vždy v trvaní jedného týždňa, bolo randomizovaných do raz prekříženej skúšky 191 pacientov. Ranexa významne predstihla placebo z hľadiska predĺženia času telesného cvičenia, času do nástupu angíny a času depresie segmentu ST o 1 mm pri všetkých študovaných dávkach, pričom bol pozorovaný vzťah medzi dávkou a odpoveďou. Zlepšenie dĺžky telesného cvičenia bolo štatisticky významné v porovnaní s placebom pre všetky tri dávky ranolazínu, od 24 sekúnd pri 500 mg dva razy denne do 46 sekúnd pri 1500 mg dva razy denne, čo preukazuje odpoveď súvisiacu s dávkou. V tejto štúdii bola dĺžka času telesného cvičenia najdlhšia v skupine s 1500 mg, avšak tu bolo pozorované neúmerne zvýšenie vedľajších účinkov a dávka 1500 mg už nebola ďalej študovaná.

V štúdii s veľkým výstupom (MERLIN-TIMI 36) na 6560 pacientoch s UA/NSTEMI ACS, neboli zistené žiadne rozdiely rizika mortality spôsobenej všetkými príčinami (relatívne riziko ranolazín:placebo 0,99), náhlou srdcovou smrťou (relatívne riziko ranolazín:placebo 0,87), ani frekvencie symptomaticky dokumentovaných arytmií (3,0 % oproti 3,1 %) medzi Ranexou a placebom, bola Ranexa doplnená k štandardnej lekárskej terapii (zahŕňajúcej betablokátory, blokátoxy vápnikového kanála, nitráty, antitrombocytické prípravky, lieky znižujúce sériové lipidy a inhibítory ACE). Približne polovica pacientov v štúdii MERLIN-TIMI 36 malo anamnézu angíny. Výsledky preukazujú, že dĺžka telesného cvičenia bola o 31 sekúnd dlhšie u pacientov užívajúcich ranolazín oproti pacientom užívajúcim placebo ($p = 0,002$). Dotazník Seattle Angina Questionnaire preukázal významné účinky na viaceré parametre, vrátane frekvencie angíny ($p < 0,001$), v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.

Do kontrolovaných klinických štúdií bola zaradená len malá časť osôb, ktorá nepatrila do bielej etnickej rasy. Preto nie je možné urobiť žiadne závery z hľadiska účinku a bezpečnosti pre príslušníkov iných etnických rás.

Vo fáze 3 dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii (RIVER-PCI) s 2 604 pacientmi staršími ako 18 rokov s anamnézou chronickej angíny a inkompletnej revaskularizácie po perkutánnej koronárnej intervencii (PCI) s dávkou až do 1 000 mg dvakrát denne (dávka nie je schválená v aktuálnom SPC). Nebol štatisticky významný rozdiel v primárnom cieľovom parametri (čas do prvého výskytu revaskularizácie na základe ischémie alebo hospitalizácie na základe ischémie bez revaskularizácie) medzi skupinou s ranolazínom (26,2 %) a skupinou s placebom (28,3 %), pomer rizika 0,95, 95 % CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Riziko mortality z akejkoľvek príčiny, z kardiovaskulárnej smrti alebo závažných kardiovaskulárnych príhod (MACE, major adverse cardiovascular events) a hospitalizácie pre srdcové zlyhanie bolo podobné medzi skupinami v celkovej populácii, avšak MACE boli hlásené častejšie u pacientov starších ako 75 rokov liečených ranolazínom v porovnaní s placebom (17,0 % verus 11,3 %, v uvedenom poradí), navyše bol zvýšený počet mortality z akejkoľvek príčiny u pacientov starších ako 75 rokov (9,2 % verus 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximálne koncentrácie v plazme ($C_{\max}$) po perorálnom podávaní Ranexy sa spravidla pozorujú po 2 až 6 hodinách. Rovnovážny stav sa spravidla dosahuje v priebehu 3 dní pri dávkovaní dvakrát denne.

Absorpcia: Priemerná absolútna biologická dostupnosť ranolazínu po perorálnom podávaní tabliet ranolazínu s okamžitým uvoľňovaním sa nachádza v rozsahu od 35 do 50 %, s veľkou variabilitou medzi jednotlivcami. Expozícia Ranexy sa zvyšuje viac ako úmerne dávke. Pri zvýšení dávky z 500 mg na 1000 mg dva razy denne došlo v rovnovážnom stave k 2,5 až 3-násobnému zväčšeniu AUC. Pri farmakokinetických štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch sa hodnota $C_{\max}$ v rovnovážnom stave pohybovala v priemere na úrovni približne 1770 (SD 1040) ng/ml, AUC_{0-12} v rovnovážnom stave bola v priemere 13 700 (SD 8290) ng x h/ml, po podaní dávky 500 mg dva razy denne. Jedlo neovplyvňuje rýchlosť ani rozsah absorpcie ranolazínu.

Rozdelenie: Približne 62 % ranolazínu sa viaže na plazmové proteíny, hlavne na kyslý glykoproteín alfa-1, a slabšie na albumín. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je približne 180 l.

Vylučovanie: Ranolazín sa vylučuje predovšetkým metabolizmom. Menej ako 5 % dávky sa vylučuje v nezmenenej podobe v moči a stolici. Po podaní jednej perorálnej dávky 500 mg [^{14}C] označeného ranolazínu zdravým probandom bolo 73 % rádioaktivity zistené v moči a 25 % v stolici.

Klírens ranolazínu závisí od dávkovania, znižuje sa so zvyšovaním dávky. Polčas vylučovania po intravenóznom podaní je približne 2–3 hodiny. Pri rovnovážnom stave po perorálnom podávaní ranolazínu je konečný polčas vylučovania približne 7 hodín, s ohľadom na vylučovanie limitované rýchlosťou absorpcie.

Biotransformácia: Ranolazín podstupuje rýchly a rozsiahly metabolizmus. U zdravých mladých dospelých pripadá na ranolazín približne 13 % rádioaktivity v plazme po jednej perorálnej 500 mg dávke [^{14}C] označeného ranolazínu. Veľký počet metabolitov bol zistený v ľudskej plazme (47 metabolitov), v moči (>100 metabolitov) a v stolici (25 metabolitov). Bolo identifikovaných štrnásť primárnych ciest, z ktorých sú najdôležitejšie O-demetylácia a N-dealkylácia. Štúdie *in vitro* s použitím mikrozómov ľudskej pečene naznačujú, že ranolazín je metabolizovaný predovšetkým CYP3A4, avšak takisto aj CYP2D6. Pri 500 mg dvakrát denne mali probandi s absenciou aktivity CYP2D6 (pomalí metabolizátori, PM) o 62 % vyššiu AUC ako probandi s metabolizačnou schopnosťou CYP2D6 (extenzívni metabolizátori, EM). Príslušný rozdiel pri dávkovaní 1000 mg dvakrát denne predstavoval 25 %.

Špeciálne populácie

Vplyv rôznych faktorov na farmakokinetiku ranolazínu bol zisťovaný v populačnom farmakokinetickom hodnotení na 928 pacientoch s angínou a zdravých probandoch.

Vplyv pohlavia: Pohlavie nemá klinicky významný účinok na farmakokinetické parametre.

Pacienti vo vyššom veku: Samotný vek nemá klinicky významný účinok na farmakokinetické parametre. Expozícia ranolazínu u pacientov vo vyššom veku sa však môže zvýšiť v súvislosti so znížením funkcie obličiek.

Telesná hmotnosť: V porovnaní s probandami vážiacimi 70 kg bola odhadovaná expozícia približne 1,4-násobne vyššia u probandov vážiacich 40 kg.

CHF: U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním triedy NYHA III a IV boli odhadované koncentrácie v plazme 1,3-násobne vyššie.

Porucha funkcie obličiek: V štúdií hodnotiacej vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku ranolazínu bola AUC ranolazínu v priemere 1,7- až 2-násobne vyššia u probandov so slabou, miernou a závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s probandmi s normálnou renálnou funkciou. Veľké rozdiely v AUC boli zaznamenané u rôznych probandov s poruchou funkcie obličiek. AUC metabolitov sa zvyšovala so znížením funkcie obličiek. AUC jedného farmakologicky aktívneho metabolitu ranolazínu bola 5-násobne zvýšená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

V populačnej farmakokinetickej analýze sa odhadovaná expozícia ranolazínu 1,2-násobne zvýšila u probandov s miernou poruchou (klírens kreatinínu 40 ml/min). U probandov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10-30 ml/min) sa zvýšenie expozície ranolazínu odhadovalo na 1,3- až 1,8-násobok.

Vplyv dialýzy na farmakokinetiku ranolazínu nebol hodnotený.

Porucha funkcie pečene: Farmakokinetika ranolazínu sa vyhodnocovala u pacientov so slabou až miernou poruchou funkcie pečene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch so závažnou

poruchou funkcie pečene. AUC ranolazínu zostala nezmenená u pacientov so slabou poruchou funkcie pečene, zvýšila sa však na 1,8-násobok u pacientov s miernou poruchou. Predĺženie intervalu QT bolo u týchto pacientov zreteľnejšie.

Pediatrická populácia: Farmakokinetické parametre ranolazínu neboli študované u detí a dospievajúcich (< 18 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce účinky neboli počas klinických štúdií zaznamenané, avšak u zvierat s úrovňami podobnými klinickým úrovňam expozície išlo o tieto nežiaduce účinky: Ranolazín bol spojovaný s krčovitými záchvatmi a zvýšenou mortalitou u potkanov a psov pri približne trojnásobne vyšších koncentráciách v plazme ako pri navrhovaných maximálnych klinických dávkach.

Štúdie chronickej toxicity na potkanoch naznačili, že pri expozíciách mierne vyšších ako sú pozorované u klinických pacientov bola liečba spojená s účinkami na nadobličky. Tento účinok je spojovaný so zvýšenými koncentraciami cholesterolu v plazme. U ľudí neboli zistené žiadne podobné zmeny. Žiadny účinok na adrenokortikálnu os nebol zaznamenaný u ľudí.

V dlhodobých štúdiách karcinogenity pri dávkach ranolazínu do 50 mg/kg/deň (150 mg/m²/deň) na myšiach a 150 mg/kg/deň (900 mg/m²/deň) na potkanoch neboli pozorované žiadne významné zvýšenia výskytu tumorov akéhokoľvek typu. Tieto dávky sú ekvivalentné 0,1 resp. 0,8 násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí, ktorá zodpovedá 2 gramom na základe mg/m², a predstavujú maximálne tolerované dávky u týchto druhov.

U samcov a samic potkanov nemalo perorálne podávanie ranolazínu, pri expozícii (AUC) 3,6-krát alebo 6,6-krát vyššej ako sa očakávalo u ľudí, žiadny vplyv na fertilitu.

Štúdie embryofetálnej toxicity sa uskutočnili u potkanov a králikov: žiadny účinok sa nepozoroval na plody králikov, ak matky boli vystavené podobným hladinám (AUC) ranolazínu v plazme ako sa očakávali hladiny u ľudí. U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky na ich plody, keď boli matky vystavené 2-krát vyšším hladinám (AUC) ako sa očakávalo u ľudí, avšak znížená hmotnosť plodu a znížená osifikácia sa pozorovali, keď expozícia matiek bola 7,5-krát vyššia ako tá, ktorá sa získala u ľudí. Postnatálna mortalita mláďat nebola zaznamenaná, keď expozícia dojčiacich matiek bola 1,3-krát vyššia ako očakávaná u ľudí, zatiaľ čo pri 3-krát vyššej expozícii bola zaznamenaná postnatálna mortalita a súčasne sa u potkanov preukázalo vylučovanie ranolazínu do mlieka. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky u novonarodených potkanov pri hladinách expozície podobnej expozícii pozorovanej u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pomocné látky pre všetky tablety ranolazínu s predĺženým uvoľňovaním:

Karnaubský vosk

Hypromelóza

Stearát horečnatý

Kopolymér etylakrylátu kyseliny metakrylovej (1:1)

Mikrokryštalická celulóza

Hydroxid sodný

Oxid titaničitý

Ďalšie pomocné látky pre tabletu 750 mg:

Glyceroltriacetát

Monohydrát laktózy

Modrá #1/ Brilantná modrá FCF Hliníkový lak (E133) a žltá #5/ Tartrazín Hliníkový lak (E102)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Pretlačovacie balenie: 5 rokov

Fľaša: 4° roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové pretlačovacie balenia po 15 alebo 20 tabliet na jednu kartu pretlačovacieho balenia. Každý obal obsahuje 2, 3 alebo 5 pretlačovacích balení (30, 60, alebo 100 tabliet) alebo jedna fľaša HDPE obsahujúca 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/462/005 60 tabliet v pretlačovacom balení
EU/1/08/462/006 60 tabliet vo fľaši
EU/1/08/462/011 30 tabliet v pretlačovacom balení
EU/1/08/462/012 100 tabliet v pretlačovacom balení

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júla 2008

Dátum predĺženia registrácie: 6. marca 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. POMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

alebo

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**
Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. POMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP bude predkladaný každé tri roky.

Ak sa termíny podania PSUR a aktualizovaného RMP budú zhodovať, musia byť predložené v rovnakom čase.

Okrem toho aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Kartón obsahujúci pretlačovacie pásiky alebo fľašu z HDPE a etiketu fľaše.

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 375 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
ranolazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 375 mg ranolazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Prehltnúť vcelku. Nerozžúvať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/462/001 60 tabliet v pretlačovacom balení
EU/1/08/462/002 60 tabliet vo fľaši
EU/1/08/462/007 30 tabliet v pretlačovacom balení
EU/1/08/462/008 100 tabliet v pretlačovacom balení

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ranexa 375 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PVC/PVDC/hliníkové pretlačovacie balenia

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 375 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
ranolazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International O. L. S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Symbol slnka/mesiaca

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Kartón obsahujúci pretlačovacie pásiky alebo fľašu z HDPE a etiketu fľaše.

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
ranolazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 500 mg ranolazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Prehltnúť vcelku. Nerozžúvať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/462/003 60 tabliet v pretlačovacom balení
EU/1/08/462/004 60 tabliet vo fľaši
EU/1/08/462/009 30 tabliet v pretlačovacom balení
EU/1/08/462/010 100 tabliet v pretlačovacom balení

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ranexa 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PVC/PVDC/hliníkové pretlačovacie balenia

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
ranolazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International O. L. S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Symbol slnka/mesiaca

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Kartón obsahujúci pretlačovacie pásiky alebo fľašu z HDPE a etiketu fľaše.

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
ranolazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 750 mg ranolazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje farbivo E102 a laktózu; pozri písomná informácia pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Prehltnúť vcelku. Nerozžúvať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/462/005 60 tabliet v pretlačovacom balení
EU/1/08/462/006 60 tabliet vo fľaši
EU/1/08/462/011 30 tabliet v pretlačovacom balení
EU/1/08/462/012 100 tabliet v pretlačovacom balení

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ranexa 750 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PVC/PVDC/hliníkové pretlačovacie balenia

1. NÁZOV LIEKU

Ranexa 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
ranolazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International O. L. S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Symbol slnka/mesiaca

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ranexa 375 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ranexa 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ranexa 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
ranolazín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Ranexa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ranexu
3. Ako užívať Ranexu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ranexu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ranexa a na čo sa používa

Ranexa je liek používaný v kombinácii s inými liekmi na liečbu angíny pectoris, čo je bolesť na hrudníku alebo potiaže, ktoré pociťujete kdekoľvek v hornej časti tela medzi hrdlom a horným bruchom, často vyvolávané cvičením alebo príliš veľkou aktivitou.

Ak sa nebudete cítiť lepšie alebo sa budete cítiť horšie, musíte sa obrátiť na lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ranexu

Neužívajte Ranexu

- ak ste alergický na ranolazín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie.
- ak máte závažné problémy s obličkami,
- ak máte mierne až závažné problémy s pečeňou,
- ak používate určité lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (klaritromycín, telitromycín), plesňových infekcií (itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), infekcie HIV (inhibítory proteázy), depresie (nefazodon) alebo poruchy srdcového rytmu (napr. chinidín, dofetilid alebo sotalol).

Upozornenia a opatrenia

Pred užitím Ranexy povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte slabé až mierne problémy s obličkami,
- ak máte slabé problémy s pečeňou,
- ak ste už niekedy mali abnormálny elektrokardiogram (EKG),
- ak ste vo vyššom veku,
- ak máte nízku hmotnosť (60 kg alebo menej),
- ak máte srdcovú poruchu.

Ak sa niektorá z tých podmienok vzťahuje na vás, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám predpíše nižšiu dávku alebo použije iné preventívne opatrenia.

Iné lieky a Ranexa

Ak užívate Ranexu, nepoužívajte nasledujúce lieky:

- určité lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (klaritromycín, telitromycín), plesňových infekcií (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), infekcie HIV (inhibítory proteázy), depresie (nefazodon) alebo poruchy srdcového rytmu (napr. chinidín, dofetilid alebo sotalol).

Pred použitím Ranexy povedzte vášmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak používate:

- určité lieky na liečbu bakteriálnej infekcie (erytromycín), alebo plesňové infekcie (flukonazol), liek používaný na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu (cyklosporín), alebo ak užívate niektoré tablety na srdce, ako je diltiazem alebo verapamil. Tieto lieky môžu spôsobiť zvýšenie počtu vedľajších účinkov, ako je závrat, nevoľnosť alebo vracanie, ktoré sú možnými vedľajšími účinkami Ranexy (pozri časť 4). Váš lekár sa môže rozhodnúť podávať vám nižšiu dávku.
- lieky na liečbu epilepsie alebo inej neurologickej poruchy (napr. fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital), rifampicín na infekciu (napr. tuberkulózu), alebo užívate bylinný liek ľubovník, pretože tieto lieky môžu spôsobiť zníženie účinnosti Ranexy,
- lieky obsahujúce digoxín alebo metoprolol nakoľko užívate Ranexy a váš lekár možno bude chcieť zmeniť dávkovanie týchto prípravkov,
- určité lieky na liečbu alergií (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín), poruchy srdcového rytmu (napr. disopyramid, prokainamid), a depresiu (napr. imipramín, doxepín, amitriptylín), pretože tieto lieky môžu ovplyvniť váš EKG,
- určité lieky na liečbu depresie (bupropión), psychózy, infekcie HIV (efavirenz), alebo rakoviny (cyklofosfamid).
- určité lieky na liečbu vysokej hladiny cholesterolu v krvi hypercholesterolémie (napr. simvastatín, lovastatín, atorvastatín). Tieto lieky môžu spôsobiť bolesť svalov a svalové zranenia. Váš lekár môže rozhodnúť o zmene dávky tohto lieku počas užívania Ranexy.
- určité lieky používané na zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu (napr. takrolimus, cyklosporín, sirolimus, everolimus), pretože váš lekár môže rozhodnúť o zmene dávky tohto lieku počas užívania Ranexy.

Ak používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ranexa jedlo a nápoje

Ranexa sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Počas liečby Ranexou by ste nemali piť grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, nesmiete užívať Ranexu bez toho, aby vám to váš lekár povedal.

Dojčenie

Ak dojčíte, nesmiete užívať Ranexu. Ak dojčíte, požiadajte vášho lekára o radu.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinkov Ranexy na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Požiadajte vášho lekára o radu ohľadom vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov.

Ranexa môže spôsobiť vedľajšie účinky ako je závrat (časté), rozmazané videnie (menej časté), stav zmätenosti (menej časté), halucinácie (menej časté), dvojité videnie (menej časté), problémy s koordináciou (zriedkavé), ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak pocítite tieto príznaky, neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje až dovtedy, kým úplne neustúpia.

Ranexa 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú azofarbivo E102, ktoré môže spôsobiť alergické reakcie.

Ranexa 750 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú monohydrát laktózy. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa pred užívaním tohto lieku na svojho lekára.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ranexu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety vždy prehltnite vcelku s vodou. Tablety nedrvté, necmúľajte ani nežujte, ani ich nerozломte na polovicu, pretože to môže ovplyvniť spôsob uvoľňovania lieku z tablety do vášho organizmu.

Východisková dávka pre dospelých je jedna 375 mg tableta dvakrát denne. Po 2–4 týždňoch vám váš lekár môže zvýšiť dávku na dosiahnutie správneho účinku. Maximálna dávka Ranexy je 750 mg dvakrát denne.

Je dôležité, aby ste vášmu lekárovi povedali, ak pocítite vedľajšie účinky ako je závrat, nevoľnosť alebo pocit nevoľnosti. Váš lekár vám môže znížiť dávku alebo, ak by to nestačilo, vysadiť liečbu Ranexou.

Použitie u detí a dospievajúcich

Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov nemajú užívať Ranexu.

Ak užijete viac Ranexy, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľa tabliet Ranexy alebo ak užijete vyššiu dávku, ako je dávka odporúčaná lekárom, je dôležité, aby ste o tom okamžite povedali lekárovi. Ak sa nemôžete poradiť s vaším lekárom, obráťte sa na najbližšiu pohotovosť. Zoberte si so sebou aj tablety, ktoré vám zostali, nádobu i obal, aby pracovníci v nemocnici ľahko zistili, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Ranexu

Ak ste zabudli užiť dávku, užite ju ihneď (do 6 hodín), keď si spomeniete, ak ešte nenastal čas užiť ďalšiu dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Užívanie Ranexy musíte zastaviť a poradiť sa s vaším lekárom okamžite potom, ako pocítite nasledujúce príznaky angioedému, ktoré sú zriedkavé, ale môžu byť závažné:

- opuchnutie tváre, jazyka alebo hrdla
- ťažkosti pri prehĺtaní
- žihľavka alebo ťažkosti pri dýchaní

Svojho lekára informujte, ak pocítite časté vedľajšie účinky, ako je závrat, pocit nevoľnosti alebo vracanie. Váš lekár vám môže znížiť dávku alebo vysadiť liečbu Ranexou.

Medzi iné vedľajšie účinky, ktoré môžete pocítiť, sú zahrnuté aj nasledujúce:

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 zo 100 pacientov):
zápcha

závrat
bolesti hlavy
pocit nevoľnosti, vracanie
pocit slabosti

Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 z 1000 pacientov):

zmenená citlivosť,
úzkosť, ťažkosti so spánkom, zmätenosť, halucinácie
rozmazané videnie, poruchy videnia,
zmeny vnemov (dotykového alebo chuťového), tras, pocit unavenosti, spavosť alebo ospalosť,
pocit slabosti alebo mdloby, závrat v stoj
tmavý moč, krv v moči, ťažkosti s močením
dehydratácia
ťažkosti s dýchaním, kašeľ, krvácanie z nosa
dvojité videnie
nadmerné potenie, svrbenie
pocit opuchnutia alebo nafúknutia
návaly horúčavy, nízky krvný tlak
zvýšenie obsahu látky nazývanej kreatinín alebo zvyšovanie obsahu močoviny vo Vašej krvi,
zvýšenie počtu krvných doštičiek alebo bielych krviniek, zmeny na elektrokardiograme
zaznamenávajúcom činnosť srdca
opúchanie kĺbov, bolesti končatín
strata chuti a/alebo pokles hmotnosti
svalové kŕče, svalová slabosť
zvonenie v ušiach a/alebo pocit točenia hlavy
bolesti žalúdka alebo žalúdočné ťažkosti, zažívacie poruchy, sucho v ústach alebo vetry

Zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u 1 až 10 z 10 000 pacientov):

strata schopnosti močiť
abnormálne laboratórne hodnoty pre pečeň
akútne zlyhanie obličiek
zmena vnemu vône, pocit necitlivosti v ústach alebo perách, zhoršenie sluchu
studený pot, vyrážka
problémy s koordináciou
zníženie krvného tlaku v stoj
oslabenie alebo strata vedomia
dezorientácia
pocit chladu v rukách a nohách
žihľavka, alergická kožná reakcia
impotencia
neschopnosť chôdze pre poruchu rovnováhy
zápal pankreasu alebo čreva
strata pamäte
nepriechodnosť hrdla
Nízka hladina sodíka v krvi (hyponatrémia), ktorá môže viesť k únave a zmätenosti, svalovým zášklbom, kŕčom a kóme.

Neznáme vedľajšie účinky (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

myoklonus

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ranexu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na každom pretlačovacom pásiku s tabletami a na vonkajšom obale a fľaši po EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ranexa obsahuje

Liečivom v Ranexe je ranolazín. Každá tableta obsahuje 375 mg, 500 mg alebo 750 mg ranolazínu.

Ďalšie zložky sú: hypromelóza, stearát horečnatý, kopolymér kyseliny metakrylovej-etylakrylátu, mikrokryštalická celulóza, hydroxid sodný, oxid titaničitý a karnaubský vosk.

V závislosti od sily tabliet obaly tablety obsahujú aj:

375 mg tableta: makrogol, polysorbát 80, modrá #2/Indigokarmín Hliníkový Lak (E132)

500 mg tableta: makrogol, polyvinyl alkohol – čiastočne

hydrolyzovaný, Oxid železitý žltý (E172), Oxid železitý červený (E172), talok

750 mg tableta: glyceroltriacetát, monohydrát laktózy, modrá #1/ Brilantná modrá FCF Hliníkový Lak (E133) a žltá #5/ Tartrazín Hliníkový Lak (E102)

Ako vyzerá Ranexa a obsah balenia

Ranexa tablety s predĺženým uvoľňovaním sú tablety oválneho tvaru.

375 mg tablety sú bledomodré a na jednej strane majú vygravírované 375.

500 mg tablety sú svetlooranžové a na jednej strane majú vygravírované 500.

750 mg tablety sú bledozelené a na jednej strane majú vygravírované 750.

Ranexa sa dodáva v obaloch obsahujúcich 30, 60, alebo 100 tabliet v pretlačovacích pásikoch alebo 60 tabliet v plastových fľašiach. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

Výrobca

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Nemecko

alebo

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.