

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 375 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 375 mg ranolazina.

Za celoten seznam pomočnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Bledo modre ovalne tablete z vtisnjenim napisom 375 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ranexa je indicirano kot dodatno zdravljenje za simptomatsko zdravljenje odraslih bolnikov s stabilno angino pectoris, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana ali ki ne prenašajo prve izbire zdravljenja proti angini (kot so beta-blokatorji ali antagonisti kalcija).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Ranexa je na voljo v obliki 375-miligramskih, 500-miligramskih in 750-miligramskih tablet s podaljšanim sproščanjem.

Odrasli: Priporočeni začetni odmerek zdravila Ranexa je 375 mg dvakrat na dan. Po 2–4 tednih je treba odmerek titrirati na 500 mg dvakrat na dan in potem, glede na bolnikov odziv, do priporočenega največjega odmerka 750 mg dvakrat na dan, (glejte poglavje 5.1).

Če se pri bolniku pojavijo neželjeni učinki, povezani z zdravljenjem (npr. omotica, navzea ali bruhanje), bo morda treba odmerek zdravila Ranexa titrirati nazaj na 500 mg ali 375 mg dvakrat na dan. Če po zmanjšanju odmerka simptomi ne izginejo, je treba zdravljenje prekiniti.

Sočasno zdravljenje z zaviralci encima CYP3A4 in glikoproteina P (P-gp): Pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce encima CYP3A4 (npr. diltiazem, flukonazol in eritromicin) ali zaviralce P-gp (npr. verapamil, ciklosporin), je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Ledvična okvara: Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 30–80 ml/min) je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2). Uporaba zdravila Ranexa je kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Jetrna okvara: Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je uporaba zdravila Ranexa kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Starejši bolniki: Odmerek za starejše bolnike je treba titrirati previdno (glejte poglavje 4.4). Pri starejših bolnikih je lahko izpostavljenost ranolazinu povečana zaradi slabšega delovanja ledvic,

povezanega s starostjo (glejte poglavje 5.2). Pogostnost neželenih učinkov je bila pri starejših bolnikih večja (glejte poglavje 4.8).

Majhna telesna masa: Pri bolnikih z majhno telesno maso (≤ 60 kg) je bila pogostnost neželenih učinkov večja. Pri titriranju odmerka za bolnike z majhno telesno maso je potrebna previdnost (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Kongestivno srčno popuščanje (Congestive Heart Failure - CHF): Pri titriranju odmerka za bolnike z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po razvrstitvi NYHA) je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ranexa pri otrocih, mlajših od 18 let nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Tablete Ranexa je treba pogoltniti cele, ne sme se jih zdrobiti, prepoloviti ali tvečati. Lahko se jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zmerna ali huda jetrna okvara (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba antiaritmikov razreda Ia (npr. kinidina) ali razreda III (npr. dofetilida, sotalola), razen amjodarona.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri predpisovanju ali povečevanju odmerka ranolazina bolnikom, pri katerih se pričakuje povečana izpostavljenost, je potrebna previdnost:

- Sočasna uporaba zmernih zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Sočasna uporaba zaviralcev P-gp (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Blaga jetrna okvara (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Blaga do zmerna ledvična okvara (kreatininski očistek 30–80 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Starejši bolniki (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Bolniki z majhno telesno maso (≤ 60 kg) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Bolniki z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po razvrstitvi NYHA) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih je prisotna kombinacija teh dejavnikov, se lahko pričakuje dodatna izpostavljenost. Verjetno se bodo pojavili od odmerka odvisni neželeni učinki. Če zdravilo Ranexa jemljejo bolniki, pri katerih je prisotna kombinacija več teh dejavnikov, je treba pri njih redno spremljati neželene učinke, zmanjšati odmerek in po potrebi prekiniti zdravljenje.

Tveganje za povečano izpostavitve, ki povzroča neželene učinke, je v teh podskupinah večje pri bolnikih, pri katerih encim CYP2D6 ni aktiven (bolniki s počasno presnovo, BPP), kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (bolniki z močno presnovo, BMP) (glejte poglavje 5.2). Zgoraj navedeni previdnostni ukrepi temeljijo na tveganju pri bolnikih, pri katerih je aktivnost encima CYP2D6 slaba, potrebni pa so tudi, kadar status CYP2D6 ni znan. Pri dobrih presnavljavcih CYP2D6 je potreba po previdnostnih ukrepih manjša. Če je status CYP2D6 pri bolniku določen (npr. z

določanjem genotipa) ali pa je znano, da gre za BMP, se zdravilo Ranexa pri teh bolnikih lahko uporablja, kadar imajo kombinacijo več zgoraj navedenih dejavnikov tveganja, vendar je potrebna previdnost.

Podaljšanje intervala QT: Ranolazin blokira I_{Kr} in podaljša QTc interval v odvisnosti od odmerka. Analiza kombiniranih populacijskih podatkov pri bolnikih in zdravih osebah je pokazala, da je ocena naklona razmerja med koncentracijo v plazmi in intervalom QTc 2,4 msec na 1000 ng/ml, kar približno ustreza od 2- do 7-milisekundnemu povečanju znotraj območja koncentracije ranolazina pri odmerku od 500 do 1000 mg dvakrat na dan. Pri zdravljenju bolnikov s prirojenim sindromom ali sindromom podaljšane intervala QT v družinski anamnezi, pri bolnikih z znanim pridobljenim podaljšanjem intervala QT in pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na dolžino intervala QTc, je zato potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.5).

Interakcije med zdravili: Pričakovati je, da bo sočasna uporaba spodbujevalcev encima CYP3A4 zmanjšala učinkovitost. Zdravila Ranexa se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo spodbujevalce encima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, šentjanževko) (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: Delovanje ledvic se s starostjo slabša, zato je med zdravljenjem z ranolazinom pomembno v rednih intervalih preverjati ledvično funkcijo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.2).

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 1 tableto s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na ranolazin

Zaviralci encima CYP3A4 ali P-gp: Ranolazin je substrat citokroma CYP3A4. Zaviralci encima CYP3A4 zvišajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Možnost netelenih učinkov, odvisnih od odmerka (npr. navzeje in omotice), se tudi lahko zveča z zvišanjem koncentracije v plazmi. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola dvakrat na dan med zdravljenjem z ranolazinom je povečala vrednost AUC ranolazina za 3,0- do 3,9-krat. Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itraconazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Močan zaviralec encima CYP3A4 je tudi sok grenivke.

Diltiazem (od 180 do 360 mg dnevno), zmerno močan zaviralec encima CYP3A4, povzroča od 1,5- do 2,4-kratno od odmerka odvisno povečanje povprečne koncentracije ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri bolnikih, ki jemljejo diltiazem in druge zmerno močne zaviralce encima CYP3A4 (npr. eritromicin, flukonazol), je priporočeno odmerek zdravila Ranexa titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka s titracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ranolazin je substrat P-gp. Zaviralci P-gp (npr. ciklosporin, verapamil) zvišajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Verapamil (120 mg trikrat na dan) zviša koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja 2,2-krat. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce P-gp je priporočljivo odmerek zdravila Ranexa titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka s titracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spodbujevalci encima CYP3A4: Rifampicin (600 mg enkrat na dan) zniža koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 95%. Uvedbi zdravljenja z zdravilom Ranexa se je treba izogibati med uporabo spodbujevalcev encima CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, fenobarbitala, karbamazepina in šentjanževke) (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci encima CYP2D6: Encim CYP2D6 delno presnavlja ranolazin, zato njegovo zaviranje lahko poveča koncentracijo ranolazina v plazmi. Paroksetin, močan zaviralec encima CYP2D6, je pri odmerku 20 mg na dan povečal koncentracijo ranolazina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri

odmerku 1000 mg dvakrat na dan za približno 1,2-krat. Prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri odmerku 500 mg dvakrat na dan lahko sočasna uporaba močnega zaviralca encima CYP2D6 poveča vrednost AUC ranolazina za približno 62%.

Učinek ranolazina na druga zdravila

Ranolazin je zmeren do močan zaviralec P-gp in blag zaviralec encima CYP3A4 ter lahko zviša plazemske koncentracije substratov P-gp ali CYP3A4. Tkivna distribucija zdravil, ki jih prenaša P-gp, se lahko poveča.

Prilagoditev odmerka občutljivih substratov za CYP3A4 (npr. simvastatina, lovastatina) in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) bo morda potrebna, saj lahko zdravilo RANEXA poveča plazemsko koncentracijo teh zdravil.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je ranolazin šibek zaviralec encima CYP2D6. Jemanje zdravila Ranexa 750 mg dvakrat na dan je 1,8-krat povečalo plazemske koncentracije metoprolola. Zaradi tega se med uporabo zdravila Ranexa lahko poveča izpostavljenost metoprololu ali drugim substratom encima CYP2D6 (npr. propafenonu in flekanidu ali, v manjši meri, tricikličnim antidepresivom in antipsihotikom) in bodo morda potrebni manjši odmerki teh zdravil.

Potenciala za zaviranje encima CYP2B6 niso ovrednotili. Med sočasno uporabo substratov encima CYP2B6 (npr. bupropiona, efavirenza in ciklofosfamida) je priporočena previdnost.

Digoksin: Pri sočasni uporabi zdravila Ranexa in digoksina so poročali o povprečnem 1,5-kratnem zvišanju koncentracije digoksina v plazmi. Zato je treba po začetku in koncu zdravljenja z zdravilom Ranexa ravni digoksina nadzorovati.

Simvastatin: Presnova in očistek simvastatina sta v veliki meri odvisna od encima CYP3A4. Odmerek zdravila Ranexa 1000 mg dvakrat na dan je za 2-krat povečal plazemsko koncentracijo simvastatinovega laktona in simvastatinove kisline. Rabdomioliza je povezana z visokimi odmerki simvastatina. Prav tako so v izkušnjah iz obdobja trčenja bili opaženi primeri rabdomiolize pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ranexa in simvastatin. Pri bolnikih, ki jemljejo kateri koli odmerek zdravila Ranexa, je potrebno omejiti odmerek simvastatina na 20 mg enkrat na dan.

Atorvastatin: Jemanje zdravila Ranexa 1000 mg dvakrat na dan je povečalo C_{max} in AUC atorvastatina 80 mg vzetega enkrat na dan za 1,4- oziroma 1,3- krat ter spremenilo C_{max} in AUC metabolitov atorvastatina za manj kot 35%. Morda bo pri jemanju zdravila Ranexa potrebno razmisliti o omejitvi odmerkov atorvastatina in ustreznem kliničnem nadzoru.

Morda bo pri jemanju zdravila Ranexa potrebno razmisliti o omejitvi odmerkov ostalih statinov, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4 (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Po uporabi ranolazina je bila pri bolnikih povečana koncentracija takrolimusa, substrata CYP3A4, v plazmi. Priporočljivo je, da se vrednost takrolimusa v krvi, ko se ga jemlje skupaj z zdravilom Ranexa, redno spremlja in da je zatorej odmerek prilagojen. To je priporočljivo tudi za ostale substrate CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Zdravila, ki se prenašajo z organskim kationskim prenašalcem 2 s prenašalcem (OCT-2- Organic Cation Transporter-2): Izpostavljenost metformina (1000 mg dvakrat na dan) v plazmi se je povečala za 1,4- oziroma za 1,8- krat pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so sočasno jemali zdravilo Ranexa 500 mg oziroma 1000 mg dvakrat na dan. Učinek na izpostavljenost drugih OCT2 substratov, vključno vendar ne omejeno s pindololom in vareniklinom, je lahko na podobni stopnji.

Obstaja teoretično tveganje, da lahko sočasna uporaba ranolazina in drugih zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval QT_c, poveča farmakodinamične interakcije in poveča morebitno tveganje za

ventrikularne aritmije. Primeri takšnih zdravil so nekateri antihistaminiki (npr. terfenadin, astemizol in mizolastin), nekateri antiaritmiki (npr. kinidin, disopiramid in prokainamid), eritromicin in triciklični antidepressivi (npr. imipramin, doksepin in amitriptilin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: Na voljo so omejeni podatki o uporabi ranolazina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale embriotoksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Ranexa ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje: Ni znano, ali se ranolazin izloča v materino mleko pri človeku. Farmakodinamični/toksikološki podatki, ki so na voljo so pokazali, da se ranolazin izloča v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ne moremo izključiti tveganja za doječega otroka. Zdravilo Ranexa se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost: Študije razmnoževanja na živalih niso pokazale netelenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek ranolazina na plodnost pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Ranexa na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo Ranexa lahko povzroči omotico, zamegljen vid, diplopija, stanje zmedenosti, motnje v koordinaciji in halucinacije (glejte poglavje 4.8), kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neteleni učinki

Neteleni učinki pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ranexa, so na splošno blagi do zmerni in se pogosto pojavijo v prvih dveh tednih zdravljenja. O naslednjih netelenih učinkih so poročali v programu kliničnega razvoja III. faze, v katerem je sodelovalo skupno 1030 bolnikov s kronično angino, ki so prejeli zdravilo Ranexa.

Neteleni dogodki, za katere menijo, da so vsaj morda povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj, po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija, zmanjšan apetit, dehidracija.

Redki: hiponatriemija.

Psihiatrične motnje

Občasni: anksioznost, insomnija, stanje zmedenosti, halucinacije.

Redki: dezorientiranost.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, glavobol.

Občasni: letargija, sinkopa, hipestezija, somnolenca, tremor, posturalna omotica, parestezija.

Redki: amnezija, stanje zmanjšane zavesti, izguba zavesti, motnje v koordinaciji, motnje v drži, parozmija.

Neznana pogostnost: mioklonus.

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid, motnje vida, diplopija.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vertigo, tinitus.

Redki: poslabšan sluh.

Tilne bolezni

Občasni: vročinski obliv, hipotenzija.

Redki: hladne okončine, ortostatska hipotenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, kašelj, epistaksa.

Redki: stiskanje v grlu.

Bolezni prebavil

Pogosti: obstopacija, bruhanje, navzeja.

Občasni: bolečina v trebuhu, suha usta, dispepsija, flatulenca, neprijeten občutek v želodcu.

Redki: pankreatitis, erozijski duodenitis, oralna hipestezija.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, hiperhidroza.

Redki: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, mrzel pot, izpuščaj.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečina v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, mišična slabost.

Bolezni sečil

Občasni: disurija, hematurija, kromaturija.

Redki: akutna odpoved ledvic, retencija urina.

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: erektilna disfunkcija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija.

Občasni: utrujenost, periferni edem.

Preiskave

Občasni: zvišan kreatinin v krvi, zvišana sečnina v krvi, podaljšan interval QTc, povečano število trombocitov ali belih krvnih celic, zmanjšana telesna masa.

Redki: zvišane ravni jetrnih encimov.

Profil neželenih dogodkov je bil v študiji MERLIN-TIMI 36 podoben. Tudi v tej dolgoročni raziskavi so poročali o akutni odpovedi ledvic, pogostost je bila manj kot 1% pri bolnikih ki so jemali placebo in ranolazin. Vrednotenje bolnikov, ki imajo večje tveganje za nastanek neželenih dogodkov, kadar prejema druga zdravila za zdravljenje angine pectoris, npr. bolnikov z diabetesom, srčnim popuščanjem razreda I in II ali obstruktivno boleznijo dihal, je pokazala, da te bolezni niso povezane s klinično pomembnim povečanjem pogostnosti neželenih dogodkov.

Povečana pojavnost neželenih učinkov je bila opazna med bolniki, ki so se zdravili z ranolazinom v RIVER-PCI študiji (glejte poglavje 5.1), kjer so bolniki z nepopolno revaskularizacijo po PKI prejeli ranolazin do 1000 mg dvakrat na dan ali placebo približno 70 tednov. V tej študiji je bil večji delež poročenih primerov srčnega popuščanja v ranolazin skupini (2,2% v primerjavi s placebom 1,0%). Tudi prehodni ishemični napadi so se pojavili bolj pogosto pri bolnikih zdravljenih z ranolazinom 1000 mg dvakrat na dan kot s placebom (1,0% oziroma 0,2%); vendar je bila pojavnost motganske kapi podobna med zdravljenima skupinama (ranolazin 1,7% proti placebo 1,5%).

Starejši bolniki, bolniki z ledvično okvaro in bolniki z majhno telesno maso: Na splošno so bili neželeni dogodki pogostejši pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično okvaro, vendar so vrste dogodkov v teh podskupinah bile podobne tistim, ki so jih opazili pri splošni populaciji. Med neželenimi dogodki, o katerih so poročali najpogosteje, so ob jemanju zdravila Ranexa naslednji bili pogostejši (pogostnost pri placebu je odštet) pri starejših (≥ 75 let) kot pri mlajših (< 75 let) bolnikih:

obstipacija (8% v primerjavi s 5%), navzea (6% v primerjavi s 3%), hipotenzija (5% v primerjavi z 1%) in bruhanje (4% v primerjavi z 1%).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 –80 ml/min), v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), so dogodki, o katerih so poročali najpogosteje, in njihova pogostnost z odšteto pogostnostjo pri placebo vključevali: obstipacijo (8% v primerjavi s 4%), omotico (7% v primerjavi s 5%) in navzeo (4% v primerjavi z 2%).

Na splošno sta bili vrsta in pogostnost neželenih dogodkov, o katerih so poročali pri bolnikih z majhno telesno maso (≤ 60 kg), podobni kot pri bolnikih z večjo telesno maso (> 60 kg); vendar so pogostnosti naslednjih neželenih učinkov z odšteto pogostnostjo pri placebo bile večje pri bolnikih z majhno telesno maso kot pri bolnikih z večjo telesno maso: navzea (14% v primerjavi z 2%), bruhanje (6% v primerjavi z 1%) in hipotenzija (4% v primerjavi z 2%).

Laboratorijski rezultati: Pri zdravih osebah in bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ranexa, so opazili majhno, klinično nepomembno, reverzibilno zvišanje ravni serumskega kreatinina. V povezavi s tem pa toksičnega učinka na ledvice ni bilo. Študija delovanja ledvic pri zdravih prostovoljcih je pokazala zmanjšanje kreatininskega očistka brez spremembe v hitrosti glomerularne filtracije, vendar povezano z zaviranjem tubularne sekrecije kreatinina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji tolerabilnosti velikih peroralnih odmerkov pri bolnikih z angino pectoris se je pogostnost omotice, navzee in bruhanja večala sorazmerno z odmerkom. V študiji prevelikega intravenskega odmerjanja pri zdravih prostovoljcih so poleg teh neželenih dogodkov opazili diplopijo, letargijo in sinkopo. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika pozorno nadzorovati, zdravljenje pa je simptomatsko in podporno.

Približno 62% ranolazina je vezanega na beljakovine v plazmi, zato popolna odstranitev s hemodializo ni verjetna.

V obdobju trčenja so poročali o primerih namernega prevelikega odmerjanja s samim zdravilom Ranexa ali v kombinaciji z drugimi zdravili, ki so se končali s smrtnim izidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB18

Mehanizem delovanja: mehanizem delovanja ranolazina je večinoma neznan. Nekateri antianginozni učinki ranolazina so lahko posledica zaviranja poznega toka natrija v srčnih celicah. To zmanjša znotrajcelično kopičenje natrija in posledično zmanjša znotrajcelično preobremenitev s kalcijem. Menijo, da ranolazin, zaradi zmanjšanja poznega toka natrija, zmanjša znotrajcelično neravnovesje ionov med ishemijo. Pričakovati je, da bo zmanjšanje preobremenitve s kalcijem izboljšalo relaksacijo miokarda in posledično zmanjšalo diastolično otrdelost levega ventrikla. V odprti študiji pri 5 bolnikih s sindromom dolgega intervala QT (bolniki z LQT3, ki so imeli mutacijo gena SCN5A Δ KPQ) sta klinični dokaz zaviranja poznega toka natrija, ki ga povzroči ranolazin, bila pomembno skrajšanje intervala QTc in izboljšanje diastolične relaksacije.

Ti učinki niso odvisni od sprememb hitrosti srčnega utripa, krvnega tlaka ali vazodilatacije.

Farmakodinamični učinki

Hemodinamični učinki: Pri bolnikih, ki so jih v nadzorovanih študijah zdravili samo z ranolazinom ali v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, so opazili majhno zmanjšanje povprečne hitrosti srčnega utripa (< 2 utripa/minuto) in povprečnega sistoličnega krvnega tlaka (< 3 mm Hg).

Učinki na elektrokardiogram: Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ranexa, so opazili od odmerka in plazemske koncentracije odvisno povečanje intervala QTc (približno 6 ms pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan), zmanjšanje amplitude vala T in v nekaterih primerih zarezane valove T. Učinki ranolazina na površinski elektrokardiogram so domnevno posledica zaviranja hitro uravnavanega kalijevega toka, ki podaljša akcijski potencial ventrikla in zaviranja poznega toka natrija, ki skrajša akcijski potencial ventrikla. Analiza kombiniranih podatkov 1308 bolnikov in zdravih prostovoljcev je pokazala povprečno povečanje intervala QTc za 2,4 ms od izhodiščne vrednosti pri koncentraciji ranolazina v plazmi 1000 ng/ml. Ta vrednost sovpada s podatki osrednjih kliničnih študij, pri katerih je bila srednja vrednost sprememb od izhodiščne vrednosti intervala QTcF (Fridericijev popravek) po odmerku 500 mg dvakrat na dan 1,9 ms, po odmerku 750 mg dvakrat na dan pa 4,9 ms. Naklon je večji pri bolnikih s klinično pomembno jetrno okvaro.

V veliki študiji izida (MERLIN-TIMI 36), v kateri je sodelovalo 6560 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom z nestabilno angino/infarktom miokarda brez povečanja intervala ST (unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome- UA/NSTEMI ACS), med zdravilom Ranexa in placebom ni bilo razlike pri tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (relativno tveganje ranolazin : placebo 0,99), nenadno srčno smrt (relativno tveganje ranolazin : placebo 0,87) ali pogostnost dokumentiranih simptomatskih aritmij (3,0% v primerjavi 3,1%).

V študiji MERLIN-TIMI 36 niso opazili proaritmičnih učinkov pri 3162 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ranexa, na podlagi 7-dnevnega Holterjevega spremljanja. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ranexa (80%), je bila pogostnost aritmije pomembno manjša kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (87%), vključno z ventrikularno tahikardijo ≥ 8 utripov (5% v primerjavi z 8%).

Klinična učinkovitost in varnost: Klinične študije so pokazale učinkovitost in varnost zdravila Ranexa pri zdravljenju bolnikov s kronično angino, bodisi kadar se uporablja samo bodisi v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, kadar je njihova učinkovitost suboptimalna.

V osrednji študiji CARISA so zdravilo Ranexa dodali zdravljenju z atenololom v odmerku 50 mg enkrat na dan, amlodipinom v odmerku 5 mg enkrat na dan ali diltiazemom v odmerku 180 mg enkrat na dan. 823 bolnikov (23% žensk) so naključno razdelili tako, da so 12 tednov dvakrat na dan prejeli 750 mg ali 1000 mg zdravila Ranexa ali placebo. Zdravilo Ranexa je bilo v primerjavi s placebom pri obeh raziskovanih odmerkih po 12. tednu učinkovitejše pri podaljšanju časa telesne vadbe pri najmanjši koncentraciji v plazmi, kadar so ga uporabljali kot dodatno zdravljenje. Vendar med odmerkoma ni bilo razlik v trajanju telesne vadbe (24 sekund v primerjavi s placebom; $p \leq 0,003$).

Zdravilo Ranexa je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo število napadov angine na teden in porabo hitro delujočega nitroglicerina. Med zdravljenjem se ni razvila toleranca za ranolazin, po nenadni prekinitvi zdravljenja pa niso opazili povratnega povečanja števila napadov angine. Pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe pri ženskah približno 33 odstotkov v primerjavi z izboljšanjem pri moških. Vendar je bilo zmanjšanje pogostnosti napadov angine in porabe nitroglicerina pri moških in ženskah podobno. Glede na neto elene učinke, odvisne od odmerka, in podobno učinkovitost pri odmerkih 750 in 1000 mg dvakrat na dan se priporoča največji odmerek 750 mg dvakrat na dan.

V drugi študiji, ERICA, so zdravilo Ranexa dodali zdravljenju z amlodipinom v odmerku 10 mg enkrat na dan (največji dovoljeni odmerek). 565 bolnikov so naključno razporedili tako, da so ob sočasni uporabi 10 mg amlodipina enkrat na dan, en teden prejeli začetni odmerek zdravila Ranexa

500 mg dvakrat na dan ali placebo, nato pa 6 tednov 1000 mg zdravila Ranexa dvakrat na dan ali placebo. Poleg tega je 45 % populacije, ki je sodelovala v študiji, prejelo tudi dolgo delujoče nitrate. Zdravilo Ranexa je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo število napadov angine na teden ($p = 0,028$) in porabo hitro delujočega nitroglicerina ($p = 0,014$). Povprečno število napadov angine in porabljenih tablet nitroglicerina se je zmanjšalo za približno ena na teden.

Pri glavni študiji za določanje odmerka, MARISA, so ranolazin uporabljali kot samostojno zdravljenje. 191 bolnikov so naključno razporedili tako, da so v navzkrižno zasnovani študiji po en teden dvakrat na dan prejeli 500 mg, 1000 mg in 1500 mg ranolazina ali enakovreden placebo. Pri vseh odmerkih, ki so jih raziskovali, je bilo zdravilo Ranexa pomembno učinkovitejše od placeba pri podaljšanju časa telesne vadbe, časa do angine in časa do 1-milimetre depresije spojnice ST, opazili pa so tudi razmerje med odmerkom in učinkom. V primerjavi s placebom je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe statistično pomembno pri vseh treh odmerkih ranolazina, od 24 sekund pri 500 mg dvakrat na dan do 46 sekund pri 1500 mg dvakrat na dan, kar kaže na odziv, povezan z odmerkom. V tej študiji je bil čas telesne vadbe najdaljši v skupini, ki je prejela 1500 mg, vendar so opazili tudi nesorazmerno povečanje neželenih učinkov, zato odmerka 1500 mg niso nadalje raziskovali.

V veliki študiji izida (MERLIN-TIMI 36) pri 6560 bolnikih z UA/NSTEMI AKS ni bilo razlike pri tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,99), nenadni srčni smrti (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,87) ali pogostnosti simptomatičnih dokumentiranih aritmij (3,0% v primerjavi s 3,1%) med zdravilom Ranexa in placebom, kadar so ga dodali standardnemu zdravljenju (vključno z beta-blokatorji, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrati, protitrombocitnimi zdravili, zdravili za zmanjšanje koncentracije lipidov in zaviralci ACE). Približno polovica bolnikov v študiji MERLIN-TIMI 36 je imela angino v anamnezi. Rezultat je pokazal, da je bilo trajanje telesne vadbe pri bolnikih, ki so prejeli ranolazin, 31 sekund daljše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p = 0,002$). Vprašalnik o angini Seattle je pokazal pomembne učinke na več razsežnosti, vključno s pogostnostjo angine ($p < 0,001$), v primerjavi z bolniki, ki so jih zdravili s placebom.

V nadzorovanih kliničnih študijah je bil odstotek neželcev majhen, zato o učinkovitosti in varnosti zdravila pri neželcih ni mogoče sklepati.

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani dogodkovno vodeni študiji (RIVER-PCI) faze 3, ki je vključevala 2.604 bolnikov starih ≥ 18 let z anamnezo kronične angine pectoris in nepopolne revaskularizacije po perkutani koronarni intervenciji (PKI) so bili bolniki titrirani do 1000 mg ranolazina dvakrat na dan (odmerek, ki v SmPC ni odobren). Ni bilo pomembno značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku (čas do prvega pojava revaskularizacije zaradi ishemije ali hospitalizacije zaradi ishemije brez revaskularizacije) v skupini, ki je prejela ranolazin (26,2%) glede na placebo skupino (28,3%), razmerje ogroženosti 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Tveganje za umrljivost zaradi vseh vzrokov, srčno-žilno umrljivost ali pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - *major adverse cardiovascular events*) in hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, je bilo podobno med zdravljenimi skupinami celotne populacije; vendar so bili pomembni neželeni kardiovaskularni dogodki (MACE) poročani bolj pogosto pri bolnikih starih ≥ 75 let, ki so se zdravili z ranolazinom kot v placebo skupini (17,0% oziroma 11,3%). Poleg tega je bilo številčno več umrljivosti zaradi vseh vzrokov pri bolnikih starih ≥ 75 let (9,2% proti 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi zdravila Ranexa so največje koncentracije v plazmi (C_{max}) ponavadi opazene po 2 do 6 urah. Stanje dinamičnega ravnovesja je ponavadi doseženo po 3 dneh odmerjanja dvakrat na dan.

Absorpcija: Povprečna absolutna biološka uporabnost ranolazina po peroralni uporabi tablet ranolazina s takojšnjim sproščanjem je bila 35- do 50-odstotna, z velikimi razlikami med posamezniki. Izpostavljenost zdravilu Ranexa se poveča bolj kot glede na odmerek. V dinamičnem ravnovesju je bilo povečanje AUC 2,5–3-kratno, ko se je odmerek povečal s 500 mg na 1000 mg dvakrat na dan. V študiji farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih je bila pri odmerku 500 mg dvakrat na dan C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno približno 1770 (standardni odklon 1040) ng/ml, AUC₀₋₁₂ v

stanju dinamičnega ravnovesja pa je bila povprečno 13.700 (SO 8290) ng x h/ml. Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije ranolazina.

Porazdelitev: Približno 62% ranolazina je vezanega na beljakovine v plazmi, predvsem na alfa-1 kisli glikoprotein in šibko na albumin. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je približno 180 l.

Izločanje: Ranolazin se izloča predvsem s presnovo. Manj kot 5% odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom ali blatom. Pri zdravih prostovoljcih so po enkratnem, 500-miligramskem peroralnem odmerku [14 C]-ranolazina 73% radioaktivnosti zaznali v urinu, 25% pa v blatu.

Očistek ranolazina je odvisen od odmerka in se s povečanjem odmerka manjša. Po intravenskem odmerjanju je razpolovni čas izločanja približno 2–3 ure. Končni razpolovni čas v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem odmerjanju ranolazina je približno 7 ur zaradi izločanja, omejenega s hitrostjo absorpcije.

Biološka transformacija: Ranolazin se presnavlja hitro in v veliki meri. Pri zdravih mladih prostovoljcih ranolazin predstavlja približno 13% radioaktivnosti v plazmi po enkratnem 500-miligramskem odmerku [14 C]-ranolazina. Veliko presnovkov so odkrili v plazmi (47 presnovkov), urinu (> 100 presnovkov) in blatu (25 presnovkov). Odkrili so 14 primarnih presnovnih poti, med katerimi sta najpomembnejši O-demetilacija in N-dealkilacija. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da ranolazin presnavlja predvsem encim CYP3A4, vendar tudi encim CYP2D6. Pri odmerku 500 mg dvakrat na dan je bila pri osebah, pri katerih ni aktivnosti encima CYP2D6 (slabi presnavljalci, SP), vrednost AUC za 62% večja kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (dobri presnavljalci, DP). Razlika pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bila 25%.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv različnih dejavnikov na farmakokinetiko ranolazina so ocenili v populacijski raziskavi farmakokinetike na 928 bolnikih z angino in zdravih osebah.

Učinki spola: Spol ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre.

Starejši bolniki: Sama starost ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre. Vendar je lahko izpostavljenost ranolazinu pri starejših bolnikih večja zaradi poslabšanja delovanja ledvic, povezanega s starostjo.

Telesna masa: V primerjavi z osebami, ki so imele telesno maso 70 kg, so ocenili, da je izpostavljenost pri osebah s telesno maso 40 kg, približno 1,4-krat večja.

CHF: Ocenili so, da so pri bolnikih s CHF III. in IV. razreda po razvrstitvi NYHA koncentracije v plazmi približno 1,3-krat večje.

Ledvična okvara: V študiji, v kateri so ocenjevali vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko ranolazina, je bila pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro vrednost AUC ranolazina povprečno od 1,7- do 2-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z ledvično okvaro so bile razlike med vrednostmi AUC pri posameznikih velike. Vrednost AUC presnovkov se je povečala z zmanjšanjem delovanja ledvic. Vrednost AUC enega farmakološko aktivnega presnovka ranolazina se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro povečala za 5-krat.

V populacijski analizi farmakokinetike so pri osebah z zmerno okvaro (kreatininski očistek 40 ml/min) ocenili, da je povečanje izpostavljenosti ranolazinu 1,2-krat večje. Pri osebah s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek 10–30 ml/min) so ocenili, da je povečanje izpostavljenosti ranolazinu 1,3- do 1,8-krat večje.

Učinka dialize na farmakokinetiko ranolazina niso ocenjevali.

Jetрна okvara: Farmakokinetiko ranolazina so ocenjevali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro. Za bolnike s hudo jetrno okvaro ni podatkov. Vrednost AUC ranolazina pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bila spremenjena, vendar se je pri bolnikih z zmerno okvaro povečala za 1,8-krat. Podaljšanje intervala QT je bilo pri teh bolnikih izrazitejše.

Pediatrična populacija: Farmakokinetičnih parametrov ranolazina pri pediatričnih bolnikih (< 18 let) niso raziskovali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželenih reakcij, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, vendar so jih opazili v študijah na živalih pri koncentracijah, ki so bile podobne kliničnim koncentracijam, so bile: ranolazin je bil pri koncentracijah v plazmi, ki so bile približno 3-krat večje od predlaganih največjih kliničnih odmerkov, povezan s konvulzijami in povečano umrljivostjo pri podganah in psih.

Študije kronične toksičnosti pri podganah so pokazale, da je pri izpostavljenosti, ki je nekoliko večja od tiste pri kliničnih bolnikih, zdravljenje povezano s spremembami nadledvične žleze. Ta učinek je povezan s povečanimi koncentracijami holesterola v plazmi. Podobnih sprememb pri človeku niso ugotovili. Učinka na adrenokortikalno os pri človeku niso opazili.

V dolgotrajnih študijah kancerogenosti pri odmerkih ranolazina do 50 mg/kg/dan (150 mg/m²/dan) pri miših in 150 mg/kg/dan (900 mg/m²/dan) pri podganah niso opazili pomembnih povečanj pojavnosti nobene vrste tumorjev. Ti odmerki so bili enakovredni 0,1-kratnemu oziroma 0,8-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku pri človeku, ki je 2 g, izražen v mg/m²; pomenijo pa največje odmerke, ki jih te živalske vrste prenašajo.

Pri samcih in samicah podgan, kjer je po peroralnem odmerku ranolazina bila izpostavljenost zdravilu (AUC) 3,6 do 6,6 krat večja kot je pričakovana pri ljudeh, ni bilo učinka na plodnost.

Študije embriofetalne toksičnosti so bile izvedene na podganah in kuncih: na zarodkih kuncev ni bilo opaženih učinkov po izpostavljenosti (AUC) s plazemskimi vrednostmi ranolazina na brejih kuncih v podobnih ravneh kot je predvidena za človeka. Na zarodkih ni bilo opaženih učinkov po izpostavljenosti (AUC) z 2-krat večjimi vrednostmi ranolazina na brejih podganah kot je predvidena za človeka. Opazili so zmanjšanje teže zarodka in zmanjšano osifikacijo po izpostavljenosti brejih podgan s 7,5 kratno vrednostjo zdravila kot je predvidena za človeka. Smrtnost po skotitvi mladičev pri izpostavljenosti brejih podgan nad 1,3 kratno vrednostjo zdravila kot je predvidena za človeka, ni bila zabeležena, medtem ko je bila pri 3-krat večji izpostavljenosti, zabeležena smrtnost po skotitvi, sočasno z dokazi izločanja ranolazina v mleku podgan. Pri izpostavljenosti zdravilu, podobni kot pri ljudeh, na novo skotene podgane niso imele neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pomožne snovi v vseh tabletah ranolazina s podaljšanim sproščanjem:

karnauba vosek

hipromeloza

magnezijev stearat

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)

mikrokristalna celuloza

natrijev hidroksid

titanov dioksid

Dodatne pomožne snovi v 375-miligramski tableti:

makrogolpolisorbata 80

Modro aluminijevo barvilo indigotin št. 2 (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pakiranje v pretisnih omotih: 5 let.

Pakiranje v plastenki: 4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s po 15 ali 20 tabletami v kartici. Ena škatla vsebuje 2, 3 ali 5 kartic (30, 60 ali 100 tablet) ali eno plastenko iz HDPE, ki vsebuje 60 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/462/001 60 tablet v pretisnem omotu

EU/1/08/462/002 60 tablet v plastenki

EU/1/08/462/007 30 tablet v pretisnem omotu

EU/1/08/462/008 100 tablet v pretisnem omotu

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 9. julij 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 6. marec. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg ranolazina.

Za celoten seznam pomočnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Svetlo oranžne ovalne tablete z vtisnjenim napisom 500 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ranexa je indicirano kot dodatno zdravljenje za simptomatsko zdravljenje odraslih bolnikov s stabilno angino pectoris, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana ali ki ne prenašajo prve izbire zdravljenja proti angini (kot so beta-blokatorji ali antagonisti kalcija).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Ranexa je na voljo v obliki 375-miligramskih, 500-miligramskih in 750-miligramskih tablet s podaljšanim sproščanjem.

Odrasli: Priporočeni začetni odmerek zdravila Ranexa je 375 mg dvakrat na dan. Po 2–4 tednih je treba odmerek titrirati na 500 mg dvakrat na dan in potem, glede na bolnikov odziv, do priporočenega največjega odmerka 750 mg dvakrat na dan, (glejte poglavje 5.1).

Če se pri bolniku pojavijo neželjeni učinki, povezani z zdravljenjem (npr. omotica, navzea ali bruhanje), bo morda treba odmerek zdravila Ranexa titrirati nazaj na 500 mg ali 375 mg dvakrat na dan. Če po zmanjšanju odmerka simptomi ne izginejo, je treba zdravljenje prekiniti.

Sočasno zdravljenje z zaviralci encima CYP3A4 in glikoproteina P (P-gp): Pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce encima CYP3A4 (npr. diltiazem, flukonazol in eritromicin) ali zaviralce P-gp (npr. verapamil, ciklosporin), je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Ledvična okvara: Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 30–80 ml/min) je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2). Uporaba zdravila Ranexa je kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Jetrna okvara: Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je uporaba zdravila Ranexa kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Starejši bolniki: Odmerek za starejše bolnike je treba titrirati previdno (glejte poglavje 4.4). Pri starejših bolnikih je lahko izpostavljenost ranolazinu povečana zaradi slabšega delovanja ledvic,

povezanega s starostjo (glejte poglavje 5.2). Pogostnost neželenih učinkov je bila pri starejših bolnikih večja (glejte poglavje 4.8).

Majhna telesna masa: Pri bolnikih z majhno telesno maso (≤ 60 kg) je bila pogostnost neželenih učinkov večja. Pri titriranju odmerka za bolnike z majhno telesno maso je potrebna previdnost (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Kongestivno srčno popuščanje (Congestive Heart Failure - CHF): Pri titriranju odmerka za bolnike z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po razvrstitvi NYHA) je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ranexa pri otrocih, mlajših od 18 let nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Tablete Ranexa je treba pogoltniti cele, ne sme se jih zdrobiti, prepoloviti ali tvečati. Lahko se jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zmerna ali huda jetrna okvara (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba antiaritmikov razreda Ia (npr. kinidina) ali razreda III (npr. dofetilida, sotalola), razen amjodarona.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri predpisovanju ali povečevanju odmerka ranolazina bolnikom, pri katerih se pričakuje povečana izpostavljenost, je potrebna previdnost:

- Sočasna uporaba zmernih zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Sočasna uporaba zaviralcev P-gp (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Blaga jetrna okvara (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Blaga do zmerna ledvična okvara (kreatininski očistek 30–80 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Starejši bolniki (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Bolniki z majhno telesno maso (≤ 60 kg) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Bolniki z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po razvrstitvi NYHA) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih je prisotna kombinacija teh dejavnikov, se lahko pričakuje dodatna izpostavljenost. Verjetno se bodo pojavili od odmerka odvisni neželeni učinki. Če zdravilo Ranexa jemljejo bolniki, pri katerih je prisotna kombinacija več teh dejavnikov, je treba pri njih redno spremljati neželene učinke, zmanjšati odmerek in po potrebi prekiniti zdravljenje.

Tveganje za povečano izpostavitve, ki povzroča neželene učinke, je v teh podskupinah večje pri bolnikih, pri katerih encim CYP2D6 ni aktiven (bolniki s počasno presnovo, BPP), kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (bolniki z močno presnovo, BMP) (glejte poglavje 5.2). Zgoraj navedeni previdnostni ukrepi temeljijo na tveganju pri bolnikih, pri katerih je aktivnost encima CYP2D6 slaba, potrebni pa so tudi, kadar status CYP2D6 ni znan. Pri dobrih presnavljavcih CYP2D6 je potreba po previdnostnih ukrepih manjša. Če je status CYP2D6 pri bolniku določen (npr. z

določanjem genotipa) ali pa je znano, da gre za BMP, se zdravilo Ranexa pri teh bolnikih lahko uporablja, kadar imajo kombinacijo več zgoraj navedenih dejavnikov tveganja, vendar je potrebna previdnost.

Podaljšanje intervala QT: Ranolazin blokira I_{Kr} in podaljša QTc interval v odvisnosti od odmerka. Analiza kombiniranih populacijskih podatkov pri bolnikih in zdravih osebah je pokazala, da je ocena naklona razmerja med koncentracijo v plazmi in intervalom QTc 2,4 msec na 1000 ng/ml, kar približno ustreza od 2- do 7-milisekundnemu povečanju znotraj območja koncentracije ranolazina pri odmerku od 500 do 1000 mg dvakrat na dan. Pri zdravljenju bolnikov s prirojenim sindromom ali sindromom podaljšane intervala QT v družinski anamnezi, pri bolnikih z znanim pridobljenim podaljšanjem intervala QT in pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na dolžino intervala QTc, je zato potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.5).

Interakcije med zdravili: Pričakovati je, da bo sočasna uporaba spodbujevalcev encima CYP3A4 zmanjšala učinkovitost. Zdravila Ranexa se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo spodbujevalce encima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, šentjanževko) (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: Delovanje ledvic se s starostjo slabša, zato je med zdravljenjem z ranolazinom pomembno v rednih intervalih preverjati ledvično funkcijo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.2).

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 1 tableto s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na ranolazin

Zaviralci encima CYP3A4 ali P-gp: Ranolazin je substrat citokroma CYP3A4. Zaviralci encima CYP3A4 zvišajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Močnost netelenih učinkov, odvisnih od odmerka (npr. navzeje in omotice), se tudi lahko zveča z zvišanjem koncentracije v plazmi. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola dvakrat na dan med zdravljenjem z ranolazinom je povečala vrednost AUC ranolazina za 3,0- do 3,9-krat. Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itraconazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Močan zaviralec encima CYP3A4 je tudi sok grenivke.

Diltiazem (od 180 do 360 mg dnevno), zmerno močan zaviralec encima CYP3A4, povzroča od 1,5- do 2,4-kratno od odmerka odvisno povečanje povprečne koncentracije ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri bolnikih, ki jemljejo diltiazem in druge zmerno močne zaviralce encima CYP3A4 (npr. eritromicin, flukonazol), je priporočeno odmerek zdravila Ranexa titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka s titracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ranolazin je substrat P-gp. Zaviralci P-gp (npr. ciklosporin, verapamil) zvišajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Verapamil (120 mg trikrat na dan) zviša koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja 2,2-krat. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce P-gp je priporočljivo odmerek zdravila Ranexa titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka s titracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spodbujevalci encima CYP3A4: Rifampicin (600 mg enkrat na dan) zniža koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 95%. Uvedbi zdravljenja z zdravilom Ranexa se je treba izogibati med uporabo spodbujevalcev encima CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, fenobarbitala, karbamazepina in šentjanževke) (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci encima CYP2D6: Encim CYP2D6 delno presnavlja ranolazin, zato njegovo zaviranje lahko poveča koncentracijo ranolazina v plazmi. Paroksetin, močan zaviralec encima CYP2D6, je pri odmerku 20 mg na dan povečal koncentracijo ranolazina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri

odmerku 1000 mg dvakrat na dan za približno 1,2-krat. Prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri odmerku 500 mg dvakrat na dan lahko sočasna uporaba močnega zaviralca encima CYP2D6 poveča vrednost AUC ranolazina za približno 62%.

Učinek ranolazina na druga zdravila

Ranolazin je zmeren do močan zaviralec P-gp in blag zaviralec encima CYP3A4 ter lahko zviša plazemske koncentracije substratov P-gp ali CYP3A4. Tkivna distribucija zdravil, ki jih prenaša P-gp, se lahko poveča.

Prilagoditev odmerka občutljivih substratov za CYP3A4 (npr. simvastatina, lovastatina) in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) bo morda potrebna, saj lahko zdravilo RANEXA poveča plazemsko koncentracijo teh zdravil.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je ranolazin šibek zaviralec encima CYP2D6. Jemanje zdravila Ranexa 750 mg dvakrat na dan je 1,8-krat povečalo plazemske koncentracije metoprolola. Zaradi tega se med uporabo zdravila Ranexa lahko poveča izpostavljenost metoprololu ali drugim substratom encima CYP2D6 (npr. propafenonu in flekanidu ali, v manjši meri, tricikličnim antidepresivom in antipsihotikom) in bodo morda potrebni manjši odmerki teh zdravil.

Potenciala za zaviranje encima CYP2B6 niso ovrednotili. Med sočasno uporabo substratov encima CYP2B6 (npr. bupropiona, efavirenza in ciklofosfamida) je priporočena previdnost.

Digoksin: Pri sočasni uporabi zdravila Ranexa in digoksina so poročali o povprečnem 1,5-kratnem zvišanju koncentracije digoksina v plazmi. Zato je treba po začetku in koncu zdravljenja z zdravilom Ranexa ravni digoksina nadzorovati.

Simvastatin: Presnova in očistek simvastatina sta v veliki meri odvisna od encima CYP3A4. Odmerek zdravila Ranexa 1000 mg dvakrat na dan je za 2-krat povečal plazemsko koncentracijo simvastatinovega laktona in simvastatinove kisline. Rabdomioliza je povezana z visokimi odmerki simvastatina. Prav tako so v izkušnjah iz obdobja trčenja bili opaženi primeri rabdomiolize pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ranexa in simvastatin. Pri bolnikih, ki jemljejo kateri koli odmerek zdravila Ranexa, je potrebno omejiti odmerek simvastatina na 20 mg enkrat na dan.

Atorvastatin: Jemanje zdravila Ranexa 1000 mg dvakrat na dan je povečalo C_{max} in AUC atorvastatina 80 mg vzetega enkrat na dan za 1,4- oziroma 1,3-krat ter spremenilo C_{max} in AUC metabolitov atorvastatina za manj kot 35%. Morda bo pri jemanju zdravila Ranexa potrebno razmisliti o omejitvi odmerkov atorvastatina in ustreznem kliničnem nadzoru.

Morda bo pri jemanju zdravila Ranexa potrebno razmisliti o omejitvi odmerkov ostalih statinov, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4 (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Po uporabi ranolazina je bila pri bolnikih povečana koncentracija takrolimusa, substrata CYP3A4, v plazmi. Priporočljivo je, da se vrednost takrolimusa v krvi, ko se ga jemlje skupaj z zdravilom Ranexa, redno spremlja in da je zatorej odmerek prilagojen. To je priporočljivo tudi za ostale substrate CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Zdravila, ki se prenašajo z organskim kationskim prenašalcem 2 s prenašalcem (OCT-2- Organic Cation Transporter-2): Izpostavljenost metformina (1000 mg dvakrat na dan) v plazmi se je povečala za 1,4- oziroma za 1,8-krat pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so sočasno jemali zdravilo Ranexa 500 mg oziroma 1000 mg dvakrat na dan. Učinek na izpostavljenost drugih OCT2 substratov, vključno vendar ne omejeno s pindololom in vareniklinom, je lahko na podobni stopnji.

Obstaja teoretično tveganje, da lahko sočasna uporaba ranolazina in drugih zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval QT_c, poveča farmakodinamične interakcije in poveča morebitno tveganje za

ventrikularne aritmije. Primeri takšnih zdravil so nekateri antihistaminiki (npr. terfenadin, astemizol in mizolastin), nekateri antiaritmiki (npr. kinidin, disopiramid in prokainamid), eritromicin in triciklični antidepressivi (npr. imipramin, doksepin in amitriptilin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: Na voljo so omejeni podatki o uporabi ranolazina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale embriotoksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Ranexa ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje: Ni znano, ali se ranolazin izloča v materino mleko pri človeku. Farmakodinamični/toksikološki podatki, ki so na voljo so pokazali, da se ranolazin izloča v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ne moremo izključiti tveganja za doječega otroka. Zdravilo Ranexa se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost: Študije razmnoževanja na živalih niso pokazale netelenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek ranolazina na plodnost pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Ranexa na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo Ranexa lahko povzroči omotico, zamegljen vid, diplopija, stanje zmedenosti, motnje v koordinaciji in halucinacije (glejte poglavje 4.8), kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neteleni učinki

Neteleni učinki pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ranexa, so na splošno blagi do zmerni in se pogosto pojavijo v prvih dveh tednih zdravljenja. O naslednjih netelenih učinkih so poročali v programu kliničnega razvoja III. faze, v katerem je sodelovalo skupno 1030 bolnikov s kronično angino, ki so prejeli zdravilo Ranexa.

Neteleni dogodki, za katere menijo, da so vsaj morda povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj, po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija, zmanjšan apetit, dehidracija.

Redki: hiponatriemija.

Psihiatrične motnje

Občasni: anksioznost, insomnija, stanje zmedenosti, halucinacije.

Redki: dezorientiranost.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, glavobol.

Občasni: letargija, sinkopa, hipestezija, somnolenca, tremor, posturalna omotica, parestezija.

Redki: amnezija, stanje zmanjšane zavesti, izguba zavesti, motnje v koordinaciji, motnje v drži, parozmija.

Neznana pogostnost: mioklonus.

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid, motnje vida, diplopija.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vertigo, tinitus.

Redki: poslabšan sluh.

Tilne bolezni

Občasni: vročinski obliv, hipotenzija.

Redki: hladne okončine, ortostatska hipotenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, kašelj, epistaksa.

Redki: stiskanje v grlu.

Bolezni prebavil

Pogosti: obstopacija, bruhanje, navzeja.

Občasni: bolečina v trebuhu, suha usta, dispepsija, flatulenca, neprijeten občutek v želodcu.

Redki: pankreatitis, erozijski duodenitis, oralna hipestezija.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, hiperhidroza.

Redki: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, mrzel pot, izpuščaj.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečina v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, mišična slabost.

Bolezni sečil

Občasni: disurija, hematurija, kromaturija.

Redki: akutna odpoved ledvic, retencija urina.

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: erektilna disfunkcija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija.

Občasni: utrujenost, periferni edem.

Preiskave

Občasni: zvišan kreatinin v krvi, zvišana sečnina v krvi, podaljšan interval QTc, povečano število trombocitov ali belih krvnih celic, zmanjšana telesna masa.

Redki: zvišane ravni jetrnih encimov.

Profil neželenih dogodkov je bil v študiji MERLIN-TIMI 36 podoben. Tudi v tej dolgoročni raziskavi so poročali o akutni odpovedi ledvic, pogostost je bila manj kot 1% pri bolnikih ki so jemali placebo in ranolazin. Vrednotenje bolnikov, ki imajo večje tveganje za nastanek neželenih dogodkov, kadar prejemajo druga zdravila za zdravljenje angine pectoris, npr. bolnikov z diabetesom, srčnim popuščanjem razreda I in II ali obstruktivno boleznijo dihal, je pokazala, da te bolezni niso povezane s klinično pomembnim povečanjem pogostnosti neželenih dogodkov.

Povečana pojavnost neželenih učinkov je bila opazna med bolniki, ki so se zdravili z ranolazinom v RIVER-PCI študiji (glejte poglavje 5.1), kjer so bolniki z nepopolno revaskularizacijo po PKI prejemali ranolazin do 1000 mg dvakrat na dan ali placebo približno 70 tednov. V tej študiji je bil večji delež poročenih primerov srčnega popuščanja v ranolazin skupini (2,2% v primerjavi s placebom 1,0%). Tudi prehodni ishemični napadi so se pojavili bolj pogosto pri bolnikih zdravljenih z ranolazinom 1000 mg dvakrat na dan kot s placebom (1,0% oziroma 0,2%); vendar je bila pojavnost motg anske kapi podobna med zdravljenima skupinama (ranolazin 1,7% proti placebo 1,5%).

Starejši bolniki, bolniki z ledvično okvaro in bolniki z majhno telesno maso: Na splošno so bili neželeni dogodki pogostejši pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično okvaro, vendar so vrste dogodkov v teh podskupinah bile podobne tistim, ki so jih opazili pri splošni populaciji. Med neželenimi dogodki, o katerih so poročali najpogosteje, so ob jemanju zdravila Ranexa naslednji bili pogostejši (pogostnost pri placebu je odšteta) pri starejših (≥ 75 let) kot pri mlajših (< 75 let) bolnikih:

obstipacija (8% v primerjavi s 5%), navzea (6% v primerjavi s 3%), hipotenzija (5% v primerjavi z 1%) in bruhanje (4% v primerjavi z 1%).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 –80 ml/min), v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), so dogodki, o katerih so poročali najpogostejše, in njihova pogostnost z odšteto pogostnostjo pri placebo vključevali: obstipacijo (8% v primerjavi s 4%), omotico (7% v primerjavi s 5%) in navzeo (4% v primerjavi z 2%).

Na splošno sta bili vrsta in pogostnost neželenih dogodkov, o katerih so poročali pri bolnikih z majhno telesno maso (≤ 60 kg), podobni kot pri bolnikih z večjo telesno maso (> 60 kg); vendar so pogostnosti naslednjih neželenih učinkov z odšteto pogostnostjo pri placebo bile večje pri bolnikih z majhno telesno maso kot pri bolnikih z večjo telesno maso: navzea (14% v primerjavi z 2%), bruhanje (6% v primerjavi z 1%) in hipotenzija (4% v primerjavi z 2%).

Laboratorijski rezultati: Pri zdravih osebah in bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ranexa, so opazili majhno, klinično nepomembno, reverzibilno zvišanje ravni serumskega kreatinina. V povezavi s tem pa toksičnega učinka na ledvice ni bilo. Študija delovanja ledvic pri zdravih prostovoljcih je pokazala zmanjšanje kreatininskega očistka brez spremembe v hitrosti glomerularne filtracije, vendar povezano z zaviranjem tubularne sekrecije kreatinina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželnem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji tolerabilnosti velikih peroralnih odmerkov pri bolnikih z angino pectoris se je pogostnost omotice, navzee in bruhanja večala sorazmerno z odmerkom. V študiji prevelikega intravenskega odmerjanja pri zdravih prostovoljcih so poleg teh neželenih dogodkov opazili diplopijo, letargijo in sinkopo. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika pozorno nadzorovati, zdravljenje pa je simptomatsko in podporno.

Približno 62% ranolazina je vezanega na beljakovine v plazmi, zato popolna odstranitev s hemodializo ni verjetna.

V obdobju trčenja so poročali o primerih namernega prevelikega odmerjanja s samim zdravilom Ranexa ali v kombinaciji z drugimi zdravili, ki so se končali s smrtnim izidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB18

Mehanizem delovanja: mehanizem delovanja ranolazina je večinoma neznan. Nekateri antianginozni učinki ranolazina so lahko posledica zaviranja poznega toka natrija v srčnih celicah. To zmanjša znotrajcelično kopičenje natrija in posledično zmanjša znotrajcelično preobremenitev s kalcijem. Menijo, da ranolazin, zaradi zmanjšanja poznega toka natrija, zmanjša znotrajcelično neravnovesje ionov med ishemijo. Pričakovati je, da bo zmanjšanje preobremenitve s kalcijem izboljšalo relaksacijo miokarda in posledično zmanjšalo diastolično otrdelost levega ventrikla. V odprti študiji pri 5 bolnikih s sindromom dolgega intervala QT (bolniki z LQT3, ki so imeli mutacijo gena SCN5A Δ KPQ) sta klinični dokaz zaviranja poznega toka natrija, ki ga povzroči ranolazin, bila pomembno skrajšanje intervala QTc in izboljšanje diastolične relaksacije.

Ti učinki niso odvisni od sprememb hitrosti srčnega utripa, krvnega tlaka ali vazodilatacije.

Farmakodinamični učinki

Hemodinamični učinki: Pri bolnikih, ki so jih v nadzorovanih študijah zdravili samo z ranolazinom ali v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, so opazili majhno zmanjšanje povprečne hitrosti srčnega utripa (< 2 utripa/minuto) in povprečnega sistoličnega krvnega tlaka (< 3 mm Hg).

Učinki na elektrokardiogram: Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ranexa, so opazili od odmerka in plazemske koncentracije odvisno povečanje intervala QTc (približno 6 ms pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan), zmanjšanje amplitude vala T in v nekaterih primerih zarezane valove T. Učinki ranolazina na površinski elektrokardiogram so domnevno posledica zaviranja hitro uravnavanega kalijevega toka, ki podaljša akcijski potencial ventrikla in zaviranja poznega toka natrija, ki skrajša akcijski potencial ventrikla. Analiza kombiniranih podatkov 1308 bolnikov in zdravih prostovoljcev je pokazala povprečno povečanje intervala QTc za 2,4 ms od izhodiščne vrednosti pri koncentraciji ranolazina v plazmi 1000 ng/ml. Ta vrednost sovпада s podatki osrednjih kliničnih študij, pri katerih je bila srednja vrednost sprememb od izhodiščne vrednosti intervala QTcF (Fridericijev popravek) po odmerku 500 mg dvakrat na dan 1,9 ms, po odmerku 750 mg dvakrat na dan pa 4,9 ms. Naklon je večji pri bolnikih s klinično pomembno jetrno okvaro.

V veliki študiji izida (MERLIN-TIMI 36), v kateri je sodelovalo 6560 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom z nestabilno angino/infarktom miokarda brez povečanja intervala ST (unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome- UA/NSTEMI ACS), med zdravilom Ranexa in placebom ni bilo razlike pri tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (relativno tveganje ranolazin : placebo 0,99), nenadno srčno smrt (relativno tveganje ranolazin : placebo 0,87) ali pogostnost dokumentiranih simptomatskih aritmij (3,0% v primerjavi 3,1%).

V študiji MERLIN-TIMI 36 niso opazili proaritmičnih učinkov pri 3162 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ranexa, na podlagi 7-dnevnega Holterjevega spremljanja. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ranexa (80%), je bila pogostnost aritmije pomembno manjša kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (87%), vključno z ventrikularno tahikardijo ≥ 8 utripov (5% v primerjavi z 8%).

Klinična učinkovitost in varnost: Klinične študije so pokazale učinkovitost in varnost zdravila Ranexa pri zdravljenju bolnikov s kronično angino, bodisi kadar se uporablja samo bodisi v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, kadar je njihova učinkovitost suboptimalna.

V osrednji študiji CARISA so zdravilo Ranexa dodali zdravljenju z atenololom v odmerku 50 mg enkrat na dan, amlodipinom v odmerku 5 mg enkrat na dan ali diltiazemom v odmerku 180 mg enkrat na dan. 823 bolnikov (23% žensk) so naključno razdelili tako, da so 12 tednov dvakrat na dan prejeli 750 mg ali 1000 mg zdravila Ranexa ali placebo. Zdravilo Ranexa je bilo v primerjavi s placebom pri obeh raziskovanih odmerkih po 12. tednu učinkovitejše pri podaljšanju časa telesne vadbe pri najmanjši koncentraciji v plazmi, kadar so ga uporabljali kot dodatno zdravljenje. Vendar med odmerkoma ni bilo razlik v trajanju telesne vadbe (24 sekund v primerjavi s placebom; $p \leq 0,003$).

Zdravilo Ranexa je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo število napadov angine na teden in porabo hitro delujočega nitroglicerina. Med zdravljenjem se ni razvila toleranca za ranolazin, po nenadni prekinitvi zdravljenja pa niso opazili povratnega povečanja števila napadov angine. Pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe pri ženskah približno 33 odstotkov v primerjavi z izboljšanjem pri moških. Vendar je bilo zmanjšanje pogostnosti napadov angine in porabe nitroglicerina pri moških in ženskah podobno. Glede na netelene učinke, odvisne od odmerka, in podobno učinkovitost pri odmerkih 750 in 1000 mg dvakrat na dan se priporoča največji odmerek 750 mg dvakrat na dan.

V drugi študiji, ERICA, so zdravilo Ranexa dodali zdravljenju z amlodipinom v odmerku 10 mg enkrat na dan (največji dovoljeni odmerek). 565 bolnikov so naključno razporedili tako, da so ob sočasni uporabi 10 mg amlodipina enkrat na dan, en teden prejeli začetni odmerek zdravila Ranexa 500 mg dvakrat na dan ali placebo, nato pa 6 tednov 1000 mg zdravila Ranexa dvakrat na dan ali

placebo. Poleg tega je 45% populacije, ki je sodelovala v študiji, prejelo tudi dolgo delujoče nitrate. Zdravilo Ranexa je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo število napadov angine na teden ($p = 0,028$) in porabo hitro delujočega nitroglicerina ($p = 0,014$). Povprečno število napadov angine in porabljenih tablet nitroglicerina se je zmanjšalo za približno ena na teden.

Pri glavni študiji za določanje odmerka, MARISA, so ranolazin uporabljali kot samostojno zdravljenje. 191 bolnikov so naključno razporedili tako, da so v navzkrižno zasnovani študiji po en teden dvakrat na dan prejeli 500 mg, 1000 mg in 1500 mg ranolazina ali enakovreden placebo. Pri vseh odmerkih, ki so jih raziskovali, je bilo zdravilo Ranexa pomembno učinkovitejše od placeba pri podaljšanju časa telesne vadbe, časa do angine in časa do 1-milimetrške depresije spojnice ST, opazili pa so tudi razmerje med odmerkom in učinkom. V primerjavi s placebom je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe statistično pomembno pri vseh treh odmerkih ranolazina, od 24 sekund pri 500 mg dvakrat na dan do 46 sekund pri 1500 mg dvakrat na dan, kar kaže na odziv, povezan z odmerkom. V tej študiji je bil čas telesne vadbe najdaljši v skupini, ki je prejela 1500 mg, vendar so opazili tudi nesorazmerno povečanje neželenih učinkov, zato odmerka 1500 mg niso nadalje raziskovali.

V veliki študiji izida (MERLIN-TIMI 36) pri 6560 bolnikih z UA/NSTEMI AKS ni bilo razlike pri tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,99), nenadni srčni smrti (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,87) ali pogostosti simptomatičnih dokumentiranih aritmij (3,0% v primerjavi s 3,1%) med zdravilom Ranexa in placebom, kadar so ga dodali standardnemu zdravljenju (vključno z beta-blokatorji, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrati, protitrombocitnimi zdravili, zdravili za zmanjšanje koncentracije lipidov in zaviralci ACE). Približno polovica bolnikov v študiji MERLIN-TIMI 36 je imela angino v anamnezi. Rezultat je pokazal, da je bilo trajanje telesne vadbe pri bolnikih, ki so prejeli ranolazin, 31 sekund daljše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p = 0,002$). Vprašalnik o angini Seattle je pokazal pomembne učinke na več razsežnosti, vključno s pogostostjo angine ($p < 0,001$), v primerjavi z bolniki, ki so jih zdravili s placebom.

V nadzorovanih kliničnih študijah je bil odstotek neželcev majhen, zato o učinkovitosti in varnosti zdravila pri neželcih ni mogoče sklepati.

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani dogodkovno vodeni študiji (RIVER-PCI) faze 3, ki je vključevala 2.604 bolnikov starih ≥ 18 let z anamnezo kronične angine pectoris in nepopolne revaskularizacije po perkutani koronarni intervenciji (PKI) so bili bolniki titrirani do 1000 mg ranolazina dvakrat na dan (odmerek, ki v SmPC ni odobren). Ni bilo pomembno značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku (čas do prvega pojava revaskularizacije zaradi ishemije ali hospitalizacije zaradi ishemije brez revaskularizacije) v skupini, ki je prejela ranolazin (26,2%) glede na placebo skupino (28,3%), razmerje ogroženosti 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Tveganje za umrljivost zaradi vseh vzrokov, srčno-žilno umrljivost ali pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - *major adverse cardiovascular events*) in hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, je bilo podobno med zdravljenimi skupinami celotne populacije; vendar so bili pomembni neželeni kardiovaskularni dogodki (MACE) poročani bolj pogosto pri bolnikih starih ≥ 75 let, ki so se zdravili z ranolazinom kot v placebo skupini (17,0% oziroma 11,3%). Poleg tega je bilo številčno več umrljivosti zaradi vseh vzrokov pri bolnikih starih ≥ 75 let (9,2% proti 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi zdravila Ranexa so največje koncentracije v plazmi ($C_{\max}$) ponavadi opažene po 2 do 6 urah. Stanje dinamičnega ravnovesja je ponavadi doseženo po 3 dneh odmerjanja dvakrat na dan.

Absorpcija: Povprečna absolutna biološka uporabnost ranolazina po peroralni uporabi tablet ranolazina s takojšnjim sproščanjem je bila 35- do 50-odstotna, z velikimi razlikami med posamezniki. Izpostavljenost zdravilu Ranexa se poveča bolj kot glede na odmerek. V dinamičnem ravnovesju je bilo povečanje AUC 2,5–3-kratno, ko se je odmerek povečal s 500 mg na 1000 mg dvakrat na dan. V študiji farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih je bila pri odmerku 500 mg dvakrat na dan $C_{\max}$ v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno približno 1770 (standardni odklon 1040) ng/ml, AUC₀₋₁₂ v

stanju dinamičnega ravnovesja pa je bila povprečno 13.700 (SO 8290) ng x h/ml. Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije ranolazina.

Porazdelitev: Približno 62% ranolazina je vezanega na beljakovine v plazmi, predvsem na alfa-1 kisli glikoprotein in šibko na albumin. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je približno 180 l.

Izločanje: Ranolazin se izloča predvsem s presnovo. Manj kot 5% odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom ali blatom. Pri zdravih prostovoljcih so po enkratnem, 500-miligramskem peroralnem odmerku [14 C]-ranolazina 73% radioaktivnosti zaznali v urinu, 25% pa v blatu.

Očistek ranolazina je odvisen od odmerka in se s povečanjem odmerka manjša. Po intravenskem odmerjanju je razpolovni čas izločanja približno 2–3 ure. Končni razpolovni čas v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem odmerjanju ranolazina je približno 7 ur zaradi izločanja, omejenega s hitrostjo absorpcije.

Biološka transformacija: Ranolazin se presnavlja hitro in v veliki meri. Pri zdravih mladih prostovoljcih ranolazin predstavlja približno 13% radioaktivnosti v plazmi po enkratnem 500-miligramskem odmerku [14 C]-ranolazina. Veliko presnovkov so odkrili v plazmi (47 presnovkov), urinu (> 100 presnovkov) in blatu (25 presnovkov). Odkrili so 14 primarnih presnovnih poti, med katerimi sta najpomembnejši O-demetilacija in N-dealkilacija. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da ranolazin presnavlja predvsem encim CYP3A4, vendar tudi encim CYP2D6. Pri odmerku 500 mg dvakrat na dan je bila pri osebah, pri katerih ni aktivnosti encima CYP2D6 (slabi presnavljalci, SP), vrednost AUC za 62% večja kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (dobri presnavljalci, DP). Razlika pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bila 25%.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv različnih dejavnikov na farmakokinetiko ranolazina so ocenili v populacijski raziskavi farmakokinetike na 928 bolnikih z angino in zdravih osebah.

Učinki spola: Spol ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre.

Starejši bolniki: Sama starost ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre. Vendar je lahko izpostavljenost ranolazinu pri starejših bolnikih večja zaradi poslabšanja delovanja ledvic, povezanega s starostjo.

Telesna masa: V primerjavi z osebami, ki so imele telesno maso 70 kg, so ocenili, da je izpostavljenost pri osebah s telesno maso 40 kg, približno 1,4-krat večja.

CHF: Ocenili so, da so pri bolnikih s CHF III. in IV. razreda po razvrstitvi NYHA koncentracije v plazmi približno 1,3-krat večje.

Ledvična okvara: V študiji, v kateri so ocenjevali vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko ranolazina, je bila pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro vrednost AUC ranolazina povprečno od 1,7- do 2-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z ledvično okvaro so bile razlike med vrednostmi AUC pri posameznikih velike. Vrednost AUC presnovkov se je povečala z zmanjšanjem delovanja ledvic. Vrednost AUC enega farmakološko aktivnega presnovka ranolazina se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro povečala za 5-krat.

V populacijski analizi farmakokinetike so pri osebah z zmerno okvaro (kreatininski očistek 40 ml/min) ocenili, da je povečanje izpostavljenosti ranolazinu 1,2-krat večje. Pri osebah s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek 10–30 ml/min) so ocenili, da je povečanje izpostavljenosti ranolazinu 1,3- do 1,8-krat večje.

Učinka dialize na farmakokinetiko ranolazina niso ocenjevali.

Jetрна okvara: Farmakokinetiko ranolazina so ocenjevali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro. Za bolnike s hudo jetrno okvaro ni podatkov. Vrednost AUC ranolazina pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bila spremenjena, vendar se je pri bolnikih z zmerno okvaro povečala za 1,8-krat. Podaljšanje intervala QT je bilo pri teh bolnikih izrazitejše.

Pediatrična populacija: Farmakokinetičnih parametrov ranolazina pri pediatričnih bolnikih (< 18 let) niso raziskovali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni reakcije, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, vendar so jih opazili v študijah na živalih pri koncentracijah, ki so bile podobne kliničnim koncentracijam, so bile: ranolazin je bil pri koncentracijah v plazmi, ki so bile približno 3-krat večje od predlaganih največjih kliničnih odmerkov, povezan s konvulzijami in povečano umrljivostjo pri podganah in psih.

Študije kronične toksičnosti pri podganah so pokazale, da je pri izpostavljenosti, ki je nekoliko večja od tiste pri kliničnih bolnikih, zdravljenje povezano s spremembami nadledvične žleze. Ta učinek je povezan s povečanimi koncentracijami holesterola v plazmi. Podobnih sprememb pri človeku niso ugotovili. Učinka na adrenokortikalno os pri človeku niso opazili.

V dolgotrajnih študijah kancerogenosti pri odmerkih ranolazina do 50 mg/kg/dan (150 mg/m²/dan) pri miših in 150 mg/kg/dan (900 mg/m²/dan) pri podganah niso opazili pomembnih povečanj pojavnosti nobene vrste tumorjev. Ti odmerki so bili enakovredni 0,1-kratnemu oziroma 0,8-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku pri človeku, ki je 2 g, izražen v mg/m²; pomenijo pa največje odmerke, ki jih te živalske vrste prenašajo.

Pri samcih in samicah podgan, kjer je po peroralnem odmerku ranolazina bila izpostavljenost zdravilu (AUC) 3,6 do 6,6 krat večja kot je pričakovana pri ljudeh, ni bilo učinka na plodnost.

Študije embriofetalne toksičnosti so bile izvedene na podganah in kuncih: na zarodkih kuncev ni bilo opaženih učinkov po izpostavljenosti (AUC) s plazemskimi vrednostmi ranolazina na brejih kuncih v podobnih ravneh kot je predvidena za človeka. Na zarodkih ni bilo opaženih učinkov po izpostavljenosti (AUC) z 2-krat večjimi vrednostmi ranolazina na brejih podganah kot je predvidena za človeka. Opazili so zmanjšanje teže zarodka in zmanjšano osifikacijo po izpostavljenosti brejih podgan s 7,5 kratno vrednostjo zdravila kot je predvidena za človeka. Smrtnost po skotitvi mladičev pri izpostavljenosti brejih podgan nad 1,3 kratno vrednostjo zdravila kot je predvidena za človeka, ni bila zabeležena, medtem ko je bila pri 3-krat večji izpostavljenosti, zabeležena smrtnost po skotitvi, sočasno z dokazi izločanja ranolazina v mleku podgan. Pri izpostavljenosti zdravilu, podobni kot pri ljudeh, na novo skotene podgane niso imele neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pomožne snovi v vseh tabletah ranolazina s podaljšanim sproščanjem:

karnauba vosek
hipromeloza
magnezijev stearat
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
mikrokristalna celuloza
natrijev hidroksid
titanov dioksid

Dodatne pomožne snovi v 500-miligramski tableti:

makrogol
polivinilalkohol, delno hidroliziran

železov oksid, rumen (E 172)
železov oksid, rdeč (E 172)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pakiranje v pretisnih omotih: 5 let.

Pakiranje v plastenki: 4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s po 15 ali 20 tabletami v kartici. Ena škatla vsebuje 2, 3 ali 5 kartic (30, 60 ali 100 tablet) ali eno plastenko iz HDPE, ki vsebuje 60 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/462/003 60 tablet v pretisnem omotu
EU/1/08/462/004 60 tablet v plastenki
EU/1/08/462/009 30 tablet v pretisnem omotu
EU/1/08/462/010 100 tablet v pretisnem omotu

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 9. julij 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 6. marec. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 750 mg ranolazina.

Pomožne snovi: tableta vsebuje 0,04 mg azo barvilo E102 in 12,0 mg laktozo monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Bledo zelene ovalne tablete z vtisnjenim napisom 750 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ranexa je indicirano kot dodatno zdravljenje za simptomatsko zdravljenje odraslih bolnikov s stabilno angino pectoris, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana ali ki ne prenašajo prve izbire zdravljenja proti angini (kot so beta-blokatorji in/ali antagonisti kalcija).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Ranexa je na voljo v obliki 375-miligramskih, 500-miligramskih in 750-miligramskih tablet s podaljšanim sproščanjem.

Odrasli: Priporočeni začetni odmerek zdravila Ranexa je 375 mg dvakrat na dan. Po 2–4 tednih je treba odmerek titrirati na 500 mg dvakrat na dan in potem, glede na bolnikov odziv, do priporočenega največjega odmerka 750 mg dvakrat na dan, (glejte poglavje 5.1).

Če se pri bolniku pojavijo neželjeni učinki, povezani z zdravljenjem (npr. omotica, navzea ali bruhanje), bo morda treba odmerek zdravila Ranexa titrirati nazaj na 500 mg ali 375 mg dvakrat na dan. Če po zmanjšanju odmerka simptomi ne izginejo, je treba zdravljenje prekiniti.

Sočasno zdravljenje z zaviralci encima CYP3A4 in glikoproteina P (P-gp): Pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce encima CYP3A4 (npr. diltiazem, flukonazol in eritromicin) ali zaviralce P-gp (npr. verapamil, ciklosporin), je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Ledvična okvara: Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 30–80 ml/min) je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2). Uporaba zdravila Ranexa je kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Jetrna okvara: Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je priporočeno previdno titriranje odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je uporaba zdravila Ranexa kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Starejši bolniki: Odmerek za starejše bolnike je treba titrirati previdno (glejte poglavje 4.4). Pri starejših bolnikih je lahko izpostavljenost ranolazinu povečana zaradi slabšega delovanja ledvic,

povezanega s starostjo (glejte poglavje 5.2). Pogostnost neželenih učinkov je bila pri starejših bolnikih večja (glejte poglavje 4.8).

Majhna telesna masa: Pri bolnikih z majhno telesno maso (≤ 60 kg) je bila pogostnost neželenih učinkov večja. Pri titriranju odmerka za bolnike z majhno telesno maso je potrebna previdnost (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Kongestivno srčno popuščanje (Congestive Heart Failure - CHF): Pri titriranju odmerka za bolnike z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po razvrstitvi NYHA) je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ranexa pri otrocih, mlajših od 18 let nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Tablete Ranexa je treba pogoltniti cele, ne sme se jih zdrobiti, prepoloviti ali tvečati. Lahko se jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zmerna ali huda jetrna okvara (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itraconazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba antiaritmikov razreda Ia (npr. kinidina) ali razreda III (npr. dofetilida, sotalola), razen amjodarona.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri predpisovanju ali povečevanju odmerka ranolazina bolnikom, pri katerih se pričakuje povečana izpostavljenost, je potrebna previdnost:

- Sočasna uporaba zmernih zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Sočasna uporaba zaviralcev P-gp (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Blaga jetrna okvara (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Blaga do zmerna ledvična okvara (kreatininski očistek $30\text{--}80$ ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Starejši bolniki (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Bolniki z majhno telesno maso (≤ 60 kg) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Bolniki z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po razvrstitvi NYHA) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih je prisotna kombinacija teh dejavnikov, se lahko pričakuje dodatna izpostavljenost. Verjetno se bodo pojavili od odmerka odvisni neželeni učinki. Če zdravilo Ranexa jemljejo bolniki, pri katerih je prisotna kombinacija več teh dejavnikov, je treba pri njih redno spremljati neželene učinke, zmanjšati odmerek in po potrebi prekiniti zdravljenje.

Tveganje za povečano izpostavitve, ki povzroča neželene učinke, je v teh podskupinah večje pri bolnikih, pri katerih encim CYP2D6 ni aktiven (bolniki s počasno presnovo, BPP), kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (bolniki z močno presnovo, BMP) (glejte poglavje 5.2). Zgoraj navedeni previdnostni ukrepi temeljijo na tveganju pri bolnikih, pri katerih je aktivnost encima CYP2D6 slaba, potrebni pa so tudi, kadar status CYP2D6 ni znan. Pri dobrih presnavljavcih CYP2D6 je potreba po previdnostnih ukrepih manjša. Če je status CYP2D6 pri bolniku določen (npr. z

določanjem genotipa) ali pa je znano, da gre za BMP, se zdravilo Ranexa pri teh bolnikih lahko uporablja, kadar imajo kombinacijo več zgoraj navedenih dejavnikov tveganja, vendar je potrebna previdnost.

Podaljšanje intervala QT: Ranolazin blokira I_{Kr} in podaljša QTc interval v odvisnosti od odmerka. Analiza kombiniranih populacijskih podatkov pri bolnikih in zdravih osebah je pokazala, da je ocena naklona razmerja med koncentracijo v plazmi in intervalom QTc 2,4 msec na 1000 ng/ml, kar približno ustreza od 2- do 7-milisekundnemu povečanju znotraj območja koncentracije ranolazina pri odmerku od 500 do 1000 mg dvakrat na dan. Pri zdravljenju bolnikov s prirojenim sindromom ali sindromom podaljšane intervala QT v družinski anamnezi, pri bolnikih z znanim pridobljenim podaljšanjem intervala QT in pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na dolžino intervala QTc, je zato potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.5).

Interakcije med zdravili: Pričakovati je, da bo sočasna uporaba spodbujevalcev encima CYP3A4 zmanjšala učinkovitost. Zdravila Ranexa se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo spodbujevalce encima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, šentjanževko) (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: Delovanje ledvic se s starostjo slabša, zato je med zdravljenjem z ranolazinom pomembno v rednih intervalih preverjati ledvično funkcijo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.2).

Laktoza: To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali z malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Barvilo azo E102: To zdravilo vsebuje barvilo azo E102, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Natrij: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 1 tableto s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na ranolazin

Zaviralci encima CYP3A4 ali P-gp: Ranolazin je substrat citokroma CYP3A4. Zaviralci encima CYP3A4 zvišajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Možnost netelenih učinkov, odvisnih od odmerka (npr. navzeje in omotice), se tudi lahko zveča z zvišanjem koncentracije v plazmi. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola dvakrat na dan med zdravljenjem z ranolazinom je povečala vrednost AUC ranolazina za 3,0- do 3,9-krat. Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itraconazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Močan zaviralec encima CYP3A4 je tudi sok grenivke.

Diltiazem (od 180 do 360 mg dnevno), zmerno močan zaviralec encima CYP3A4, povzroča od 1,5- do 2,4-kratno od odmerka odvisno povečanje povprečne koncentracije ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri bolnikih, ki jemljejo diltiazem in druge zmerno močne zaviralce encima CYP3A4 (npr. eritromicin, flukonazol), je priporočeno odmerki zdravila Ranexa titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka s titracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ranolazin je substrat P-gp. Zaviralci P-gp (npr. ciklosporin, verapamil) zvišajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Verapamil (120 mg trikrat na dan) zviša koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja 2,2-krat. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce P-gp je priporočljivo odmerki zdravila Ranexa titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka s titracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spodbujevalci encima CYP3A4: Rifampicin (600 mg enkrat na dan) zniža koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 95%. Uvedbi zdravljenja z zdravilom Ranexa se je treba

izogibati med uporabo spodbujevalcev encima CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, fenobarbitala, karbamazepina in šentjanž evke) (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci encima CYP2D6: Encim CYP2D6 delno presnavlja ranolazin, zato njegovo zaviranje lahko poveča koncentracijo ranolazina v plazmi. Paroksetin, močan zaviralec encima CYP2D6, je pri odmerku 20 mg na dan povečal koncentracijo ranolazina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan za približno 1,2-krat. Prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri odmerku 500 mg dvakrat na dan lahko sočasna uporaba močnega zaviralca encima CYP2D6 poveča vrednost AUC ranolazina za približno 62%.

Učinek ranolazina na druga zdravila

Ranolazin je zmeren do močan zaviralec P-gp in blag zaviralec encima CYP3A4 ter lahko zviša plazemske koncentracije substratov P-gp ali CYP3A4. Tkivna distribucija zdravil, ki jih prenaša P-gp, se lahko poveča.

Prilagoditev odmerka občutljivih substratov za CYP3A4 (npr. simvastatina, lovastatina) in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) bo morda potrebna, saj lahko zdravilo RANEXA poveča plazemsko koncentracijo teh zdravil.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je ranolazin šibek zaviralec encima CYP2D6. Jemanje zdravila Ranexa 750 mg dvakrat na dan je 1,8-krat povečalo plazemske koncentracije metoprolola. Zaradi tega se med uporabo zdravila Ranexa lahko poveča izpostavljenost metoprololu ali drugim substratom encima CYP2D6 (npr. propafenonu in flekanidu ali, v manjši meri, tricikličnim antidepresivom in antipsihotikom) in bodo morda potrebni manjši odmerki teh zdravil.

Potenciala za zaviranje encima CYP2B6 niso ovrednotili. Med sočasno uporabo substratov encima CYP2B6 (npr. bupropiona, efavirenza in ciklofosfamida) je priporočena previdnost.

Digoksin: Pri sočasni uporabi zdravila Ranexa in digoksina so poročali o povprečnem 1,5-kratnem zvišanju koncentracije digoksina v plazmi. Zato je treba po začetku in koncu zdravljenja z zdravilom Ranexa ravni digoksina nadzorovati.

Simvastatin: Presnova in očistek simvastatina sta v veliki meri odvisna od encima CYP3A4. Odmerek zdravila Ranexa 1000 mg dvakrat na dan je za 2-krat povečal plazemsko koncentracijo simvastatinovega laktona in simvastatinove kisline. Rabdomioliza je povezana z visokimi odmerki simvastatina. Prav tako so v izkušnjah iz obdobja trčenja bili opaženi primeri rabdomiolize pri bolnikih, ki prejema zdravilo Ranexa in simvastatin. Pri bolnikih, ki jemljejo kateri koli odmerek zdravila Ranexa, je potrebno omejiti odmerek simvastatina na 20 mg.

Atorvastatin: Jemanje zdravila Ranexa 1000 mg dvakrat na dan je povečalo C_{max} in AUC atorvastatina 80 mg vzete enkrat na dan za 1,4- oziroma 1,3-krat ter spremenilo C_{max} in AUC metabolitov atorvastatina za manj kot 35%. Morda bo pri jemanju zdravila Ranexa potrebno razmisliti o omejitvi odmerkov atorvastatina in ustreznem kliničnem nadzoru.

Morda bo pri jemanju zdravila Ranexa potrebno razmisliti o omejitvi odmerkov ostalih statinov, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4 (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Po uporabi ranolazina je bila pri bolnikih povečana koncentracija takrolimusa, substrata CYP3A4, v plazmi. Priporočljivo je, da se vrednost takrolimusa v krvi, ko se ga jemlje skupaj z zdravilom Ranexa, redno spremlja in da je zatorej odmerek prilagojen. To je priporočljivo tudi za ostale substrate CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Zdravila, ki se prenašajo z organskim kationskim prenašalcem 2 s prenašalcem (OCT-2- Organic Cation Transporter-2): Izpostavljenost metformina (1000 mg dvakrat na dan) v plazmi se je povečala

za 1,4- oziroma za 1,8- krat pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so sočasno jemali zdravilo Ranexa 500 mg oziroma 1000 mg dvakrat na dan. Učinek na izpostavljenost drugih OCT2 substratov, vključno vendar ne omejeno s pindololom in vareniklinom, je lahko na podobni stopnji. Obstaja teoretično tveganje, da lahko sočasna uporaba ranolazina in drugih zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval QTc, poveča farmakodinamične interakcije in poveča morebitno tveganje za ventrikularne aritmije. Primeri takšnih zdravil so nekateri antihistaminiki (npr. terfenadin, astemizol in mizolastin), nekateri antiaritmiki (npr. kinidin, disopiramid in prokainamid), eritromicin in triciklični antidepresivi (npr. imipramin, doksepin in amitriptilin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: Na voljo so omejeni podatki o uporabi ranolazina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale embriotoksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Ranexa ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje: Ni znano, ali se ranolazin izloča v materino mleko pri človeku. Farmakodinamični/toksikološki podatki, ki so na voljo so pokazali, da se ranolazin izloča v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ne moremo izključiti tveganja za doječega otroka. Zdravilo Ranexa se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost: Študije razmnoževanja na živalih niso pokazale netelenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek ranolazina na plodnost pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Ranexa na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo Ranexa lahko povzroči omotico, zamegljen vid, diplopija, stanje zmedenosti, motnje v koordinaciji in halucinacije (glejte poglavje 4.8), kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neteleni učinki

Neteleni učinki pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ranexa, so na splošno blagi do zmerni in se pogosto pojavijo v prvih dveh tednih zdravljenja. O naslednjih netelenih učinkih so poročali v programu kliničnega razvoja III. faze, v katerem je sodelovalo skupno 1030 bolnikov s kronično angino, ki so prejemali zdravilo Ranexa.

Neteleni dogodki, za katere menijo, da so vsaj morda povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj, po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija, zmanjšan apetit, dehidracija.

Redki: hiponatriemija.

Psihiatrične motnje

Občasni: anksioznost, insomnija, stanje zmedenosti, halucinacije.

Redki: dezorientiranost.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, glavobol.

Občasni: letargija, sinkopa, hipesteziya, somnolenca, tremor, posturalna omotica, paresteziya.

Redki: amnezija, stanje zmanjšane zavesti, izguba zavesti, motnje v koordinaciji, motnje v drži, parozmija.

Neznana pogostnost: mioklonus.

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid, motnje vida, diplopija.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vertigo, tinitus.

Redki: poslabšan sluh.

Tilne bolezni

Občasni: vročinski obliv, hipotenzija.

Redki: hladne okončine, ortostatska hipotenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, kašelj, epistaksa.

Redki: stiskanje v grlu.

Bolezni prebavil

Pogosti: obstipacija, bruhanje, navzeja.

Občasni: bolečina v trebuhu, suha usta, dispepsija, flatulenca, neprijeten občutek v želodcu.

Redki: pankreatitis, erozijski duodenitis, oralna hipestezija.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, hiperhidroza.

Redki: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, mrzel pot, izpuščaj.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečina v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, mišična slabost.

Bolezni sečil

Občasni: disurija, hematurija, kromaturija.

Redki: akutna odpoved ledvic, retencija urina.

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: erektilna disfunkcija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija.

Občasni: utrujenost, periferni edem.

Preiskave

Občasni: zvišan kreatinin v krvi, zvišana sečnina v krvi, podaljšan interval QTc, povečano število trombocitov ali belih krvnih celic, zmanjšana telesna masa.

Redki: zvišane ravni jetrnih encimov.

Profil neželenih dogodkov je bil v študiji MERLIN-TIMI 36 podoben. Tudi v tej dolgoročni raziskavi so poročali o akutni odpovedi ledvic, pogostost je bila manj kot 1% pri bolnikih ki so jemali placebo in ranolazin. Vrednotenje bolnikov, ki imajo večje tveganje za nastanek neželenih dogodkov, kadar prejema druga zdravila za zdravljenje angine pectoris, npr. bolnikov z diabetesom, srčnim popuščanjem razreda I in II ali obstruktivno boleznijo dihal, je pokazala, da te bolezni niso povezane s klinično pomembnim povečanjem pogostnosti neželenih dogodkov.

Povečana pojavnost neželenih učinkov je bila opažena med bolniki, ki so se zdravili z ranolazinom v RIVER-PCI študiji (glejte poglavje 5.1), kjer so bolniki z nepopolno revaskularizacijo po PKI prejeli ranolazin do 1000 mg dvakrat na dan ali placebo približno 70 tednov. V tej študiji je bil večji delež poročenih primerov srčnega popuščanja v ranolazin skupini (2,2% v primerjavi s placebom 1,0%). Tudi prehodni ishemični napadi so se pojavili bolj pogosto pri bolnikih zdravljenih z ranolazinom 1000 mg dvakrat na dan kot s placebom (1,0% oziroma 0,2%); vendar je bila pojavnost motganske kapi podobna med zdravljenima skupinama (ranolazin 1,7% proti placebo 1,5%).

Starejši bolniki, bolniki z ledvično okvaro in bolniki z majhno telesno maso: Na splošno so bili neželjeni dogodki pogostejši pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično okvaro, vendar so vrste dogodkov v teh podskupinah bile podobne tistim, ki so jih opazili pri splošni populaciji. Med neželjenimi dogodki, o katerih so poročali najpogosteje, so ob jemanju zdravila Ranexa naslednji bili pogostejši (pogostnost pri placebu je odštet): pri starejših (≥ 75 let) kot pri mlajših (< 75 let) bolnikih: obstipacija (8% v primerjavi s 5%), navzea (6% v primerjavi s 3%), hipotenzija (5% v primerjavi z 1%) in bruhanje (4% v primerjavi z 1%).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 –80 ml/min), v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), so dogodki, o katerih so poročali najpogosteje, in njihova pogostnost z odšteto pogostnostjo pri placebu vključevali: obstipacijo (8% v primerjavi s 4%), omotico (7% v primerjavi s 5%) in navzeo (4% v primerjavi z 2%).

Na splošno sta bili vrsta in pogostnost neželjenih dogodkov, o katerih so poročali pri bolnikih z majhno telesno maso (≤ 60 kg), podobni kot pri bolnikih z večjo telesno maso (> 60 kg); vendar so pogostnosti naslednjih neželjenih učinkov z odšteto pogostnostjo pri placebu bile večje pri bolnikih z majhno telesno maso kot pri bolnikih z večjo telesno maso: navzea (14% v primerjavi z 2%), bruhanje (6% v primerjavi z 1%) in hipotenzija (4% v primerjavi z 2%).

Laboratorijski rezultati: Pri zdravih osebah in bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ranexa, so opazili majhno, klinično nepomembno, reverzibilno zvišanje ravni serumskega kreatinina. V povezavi s tem pa toksičnega učinka na ledvice ni bilo. Študija delovanja ledvic pri zdravih prostovoljcih je pokazala zmanjšanje kreatininskega očistka brez spremembe v hitrosti glomerularne filtracije, vendar povezano z zaviranjem tubularne sekrecije kreatinina.

Poročanje o domnevnih neželjenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželjenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželjenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji tolerabilnosti velikih peroralnih odmerkov pri bolnikih z angino pectoris se je pogostnost omotice, navzee in bruhanja večala sorazmerno z odmerkom. V študiji prevelikega intravenskega odmerjanja pri zdravih prostovoljcih so poleg teh neželjenih dogodkov opazili diplopijo, letargijo in sinkopo. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika pozorno nadzorovati, zdravljenje pa je simptomatsko in podporno.

Približno 62% ranolazina je vezanega na beljakovine v plazmi, zato popolna odstranitev s hemodializo ni verjetna.

V obdobju trčenja so poročali o primerih namernega prevelikega odmerjanja s samim zdravilom Ranexa ali v kombinaciji z drugimi zdravili, ki so se končali s smrtnim izidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB18

Mehanizem delovanja: mehanizem delovanja ranolazina je večinoma neznan. Nekateri antianginozni učinki ranolazina so lahko posledica zaviranja poznega toka natrija v srčnih celicah. To zmanjša znotrajcelično kopičenje natrija in posledično zmanjša znotrajcelično preobremenitev s kalcijem. Menijo, da ranolazin, zaradi zmanjšanja poznega toka natrija, zmanjša znotrajcelično neravnovesje ionov med ishemijo. Pričakovati je, da bo zmanjšanje preobremenitve s kalcijem izboljšalo relaksacijo

miokarda in posledično zmanjšalo diastolično otrdelost levega ventrikla. V odprti študiji pri 5 bolnikih s sindromom dolgega intervala QT (bolniki z LQT3, ki so imeli mutacijo gena SCN5A Δ KPQ) sta klinični dokaz zaviranja poznega toka natrija, ki ga povzroči ranolazin, bila pomembno skrajšanje intervala QTc in izboljšanje diastolične relaksacije.

Ti učinki niso odvisni od sprememb hitrosti srčnega utripa, krvnega tlaka ali vazodilatacije.

Farmakodinamični učinki

Hemodinamični učinki: Pri bolnikih, ki so jih v nadzorovanih študijah zdravili samo z ranolazinom ali v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, so opazili majhno zmanjšanje povprečne hitrosti srčnega utripa (< 2 utripa/minuto) in povprečnega sistoličnega krvnega tlaka (< 3 mm Hg).

Učinki na elektrokardiogram: Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ranexa, so opazili od odmerka in plazemske koncentracije odvisno povečanje intervala QTc (približno 6 ms pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan), zmanjšanje amplitude vala T in v nekaterih primerih zarezane valove T. Učinki ranolazina na površinski elektrokardiogram so domnevno posledica zaviranja hitro uravnavanega kalijevega toka, ki podaljša akcijski potencial ventrikla in zaviranja poznega toka natrija, ki skrajša akcijski potencial ventrikla. Analiza kombiniranih podatkov 1308 bolnikov in zdravih prostovoljcev je pokazala povprečno povečanje intervala QTc za 2,4 ms od izhodiščne vrednosti pri koncentraciji ranolazina v plazmi 1000 ng/ml. Ta vrednost sovpada s podatki osrednjih kliničnih študij, pri katerih je bila srednja vrednost sprememb od izhodiščne vrednosti intervala QTcF (Fridericijev popravek) po odmerku 500 mg dvakrat na dan 1,9 ms, po odmerku 750 mg dvakrat na dan pa 4,9 ms. Naklon je večji pri bolnikih s klinično pomembno jetrno okvaro.

V veliki študiji izida (MERLIN-TIMI 36), v kateri je sodelovalo 6560 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom z nestabilno angino/infarktom miokarda brez povečanja intervala ST (unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome- UA/NSTEMI ACS), med zdravilom Ranexa in placebom ni bilo razlike pri tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (relativno tveganje ranolazin : placebo 0,99), nenadno srčno smrt (relativno tveganje ranolazin : placebo 0,87) ali pogostnost dokumentiranih simptomatskih aritmij (3,0% v primerjavi 3,1%).

V študiji MERLIN-TIMI 36 niso opazili proaritmčnih učinkov pri 3162 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ranexa, na podlagi 7-dnevnega Holterjevega spremljanja. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ranexa (80%), je bila pogostnost aritmije pomembno manjša kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (87%), vključno z ventrikularno tahikardijo ≥ 8 utripov (5% v primerjavi z 8%).

Klinična učinkovitost in varnost: Klinične študije so pokazale učinkovitost in varnost zdravila Ranexa pri zdravljenju bolnikov s kronično angino, bodisi kadar se uporablja samo bodisi v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, kadar je njihova učinkovitost suboptimalna.

V osrednji študiji CARISA so zdravilo Ranexa dodali zdravljenju z atenololom v odmerku 50 mg enkrat na dan, amlodipinom v odmerku 5 mg enkrat na dan ali diltiazemom v odmerku 180 mg enkrat na dan. 823 bolnikov (23% žensk) so naključno razdelili tako, da so 12 tednov dvakrat na dan prejeli 750 mg ali 1000 mg zdravila Ranexa ali placebo. Zdravilo Ranexa je bilo v primerjavi s placebom pri obeh raziskovanih odmerkih po 12. tednu učinkovitejše pri podaljšanju časa telesne vadbe pri najmanjši koncentraciji v plazmi, kadar so ga uporabljali kot dodatno zdravljenje. Vendar med odmerkoma ni bilo razlik v trajanju telesne vadbe (24 sekund v primerjavi s placebom; $p \leq 0,003$).

Zdravilo Ranexa je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo število napadov angine na teden in porabo hitro delujočega nitroglicerina. Med zdravljenjem se ni razvila toleranca za ranolazin, po nenadni prekinitvi zdravljenja pa niso opazili povratnega povečanja števila napadov angine. Pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe pri ženskah približno 33 odstotkov v primerjavi z izboljšanjem pri moških. Vendar je bilo zmanjšanje pogostnosti napadov angine in porabe nitroglicerina pri moških in ženskah podobno. Glede na netelene učinke, odvisne od odmerka, in podobno učinkovitost pri odmerkih 750 in 1000 mg dvakrat na dan se priporoča največji odmerek 750 mg dvakrat na dan.

V drugi študiji, ERICA, so zdravilo Ranexa dodali zdravljenju z amlodipinom v odmerku 10 mg enkrat na dan (največji dovoljeni odmerek). 565 bolnikov so naključno razporedili tako, da so ob sočasni uporabi 10 mg amlodipina enkrat na dan, en teden prejemali začetni odmerek zdravila Ranexa 500 mg dvakrat na dan ali placebo, nato pa 6 tednov 1000 mg zdravila Ranexa dvakrat na dan ali placebo. Poleg tega je 45% populacije, ki je sodelovala v študiji, prejemalo tudi dolgo delujoče nitratre. Zdravilo Ranexa je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo število napadov angine na teden ($p = 0,028$) in porabo hitro delujočega nitroglicerina ($p = 0,014$). Povprečno število napadov angine in porabljenih tablet nitroglicerina se je zmanjšalo za približno ena na teden.

Pri glavni študiji za določanje odmerka, MARISA, so ranolazin uporabljali kot samostojno zdravljenje. 191 bolnikov so naključno razporedili tako, da so v navzkrižno zasnovani študiji po en teden dvakrat na dan prejemali 500 mg, 1000 mg in 1500 mg ranolazina ali enakovreden placebo. Pri vseh odmerkih, ki so jih raziskovali, je bilo zdravilo Ranexa pomembno učinkovitejše od placeba pri podaljšanju časa telesne vadbe, časa do angine in časa do 1-milimetre depresije spojnice ST, opazili pa so tudi razmerje med odmerkom in učinkom. V primerjavi s placebom je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe statistično pomembno pri vseh treh odmerkih ranolazina, od 24 sekund pri 500 mg dvakrat na dan do 46 sekund pri 1500 mg dvakrat na dan, kar kaže na odziv, povezan z odmerkom. V tej študiji je bil čas telesne vadbe najdaljši v skupini, ki je prejela 1500 mg, vendar so opazili tudi nesorazmerno povečanje neželenih učinkov, zato odmerka 1500 mg niso nadalje raziskovali.

V veliki študiji izida (MERLIN-TIMI 36) pri 6560 bolnikih z UA/NSTEMI AKS ni bilo razlike pri tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,99), nenadni srčni smrti (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,87) ali pogostnosti simptomatičnih dokumentiranih aritmij (3,0% v primerjavi s 3,1%) med zdravilom Ranexa in placebom, kadar so ga dodali standardnemu zdravljenju (vključno z beta-blokatorji, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrati, protitrombocitnimi zdravili, zdravili za zmanjšanje koncentracije lipidov in zaviralci ACE). Približno polovica bolnikov v študiji MERLIN-TIMI 36 je imela angino v anamnezi. Rezultat je pokazal, da je bilo trajanje telesne vadbe pri bolnikih, ki so prejemali ranolazin, 31 sekund daljše kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo ($p = 0,002$). Vprašalnik o angini Seattle je pokazal pomembne učinke na več razsežnosti, vključno s pogostnostjo angine ($p < 0,001$), v primerjavi z bolniki, ki so jih zdravili s placebom.

V nadzorovanih kliničnih študijah je bil odstotek nebelcev majhen, zato o učinkovitosti in varnosti zdravila pri nebelcih ni mogoče sklepati.

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani dogodkovno vodeni študiji (RIVER-PCI) faze 3, ki je vključevala 2.604 bolnikov starih ≥ 18 let z anamnezo kronične angine pectoris in nepopolne revaskularizacije po perkutani koronarni intervenciji (PKI) so bili bolniki titrirani do 1000 mg ranolazina dvakrat na dan (odmerek, ki v SmPC ni odobren). Ni bilo pomembno značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku (čas do prvega pojava revaskularizacije zaradi ishemije ali hospitalizacije zaradi ishemije brez revaskularizacije) v skupini, ki je prejela ranolazin (26,2%) glede na placebo skupino (28,3%), razmerje ogroženosti 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Tveganje za umrljivost zaradi vseh vzrokov, srčno-žilno umrljivost ali pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - *major adverse cardiovascular events*) in hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, je bilo podobno med zdravljenimi skupinami celotne populacije; vendar so bili pomembni neželeni kardiovaskularni dogodki (MACE) poročani bolj pogosto pri bolnikih starih ≥ 75 let, ki so se zdravili z ranolazinom kot v placebo skupini (17,0% oziroma 11,3%). Poleg tega je bilo številčno več umrljivosti zaradi vseh vzrokov pri bolnikih starih ≥ 75 let (9,2% proti 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi zdravila Ranexa so največje koncentracije v plazmi (C_{max}) ponavadi opazene po 2 do 6 urah. Stanje dinamičnega ravnovesja je ponavadi doseženo po 3 dneh odmerjanja dvakrat na dan.

Absorpcija: Povprečna absolutna biološka uporabnost ranolazina po peroralni uporabi tablet ranolazina s takojšnjim sproščanjem je bila 35- do 50-odstotna, z velikimi razlikami med posamezniki. Izpostavljenost zdravilu Ranexa se poveča bolj kot glede na odmerek. V dinamičnem ravnovesju je

bilo povečanje AUC 2,5–3-kratno, ko se je odmerek povečal s 500 mg na 1000 mg dvakrat na dan. V študiji farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih je bila pri odmerku 500 mg dvakrat na dan C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno približno 1770 (standardni odklon 1040) ng/ml, AUC_{0-12} v stanju dinamičnega ravnovesja pa je bila povprečno 13.700 (SO 8290) ng x h/ml. Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije ranolazina.

Porazdelitev: Približno 62% ranolazina je vezanega na beljakovine v plazmi, predvsem na alfa-1 kisli glikoprotein in šibko na albumin. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je približno 180 l.

Izločanje: Ranolazin se izloča predvsem s presnovo. Manj kot 5% odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom ali blatom. Pri zdravih prostovoljcih so po enkratnem, 500-miligramskem peroralnem odmerku [^{14}C]-ranolazina 73% radioaktivnosti zaznali v urinu, 25 % pa v blatu.

Očistek ranolazina je odvisen od odmerka in se s povečanjem odmerka manjša. Po intravenskem odmerjanju je razpolovni čas izločanja približno 2–3 ure. Končni razpolovni čas v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem odmerjanju ranolazina je približno 7 ur zaradi izločanja, omejenega s hitrostjo absorpcije.

Biološka transformacija: Ranolazin se presnavlja hitro in v veliki meri. Pri zdravih mladih prostovoljcih ranolazin predstavlja približno 13% radioaktivnosti v plazmi po enkratnem 500-miligramskem odmerku [^{14}C]-ranolazina. Veliko presnovkov so odkrili v plazmi (47 presnovkov), urinu (> 100 presnovkov) in blatu (25 presnovkov). Odkrili so 14 primarnih presnovnih poti, med katerimi sta najpomembnejši O-demetilacija in N-dealkilacija. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da ranolazin presnavlja predvsem encim CYP3A4, vendar tudi encim CYP2D6. Pri odmerku 500 mg dvakrat na dan je bila pri osebah, pri katerih ni aktivnosti encima CYP2D6 (slabi presnavljalci, SP), vrednost AUC za 62% večja kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (dobri presnavljalci, DP). Razlika pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bila 25%.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv različnih dejavnikov na farmakokinetiko ranolazina so ocenili v populacijski raziskavi farmakokinetike na 928 bolnikih z angino in zdravih osebah.

Učinki spola: Spol ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre.

Starejši bolniki: Sama starost ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre. Vendar je lahko izpostavljenost ranolazinu pri starejših bolnikih večja zaradi poslabšanja delovanja ledvic, povezanega s starostjo.

Telesna masa: V primerjavi z osebami, ki so imele telesno maso 70 kg, so ocenili, da je izpostavljenost pri osebah s telesno maso 40 kg, približno 1,4-krat večja.

CHF: Ocenili so, da so pri bolnikih s CHF III. in IV. razreda po razvrstitvi NYHA koncentracije v plazmi približno 1,3-krat večje.

Ledvična okvara: V študiji, v kateri so ocenjevali vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko ranolazina, je bila pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro vrednost AUC ranolazina povprečno od 1,7- do 2-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z ledvično okvaro so bile razlike med vrednostmi AUC pri posameznikih velike. Vrednost AUC presnovkov se je povečala z zmanjšanjem delovanja ledvic. Vrednost AUC enega farmakološko aktivnega presnovka ranolazina se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro povečala za 5-krat.

V populacijski analizi farmakokinetike so pri osebah z zmerno okvaro (kreatininski očistek 40 ml/min) ocenili, da je povečanje izpostavljenosti ranolazinu 1,2-krat večje. Pri osebah s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek 10–30 ml/min) so ocenili, da je povečanje izpostavljenosti ranolazinu 1,3- do 1,8-krat večje.

Učinka dialize na farmakokinetiko ranolazina niso ocenjevali.

Jetrna okvara: Farmakokinetiko ranolazina so ocenjevali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro. Za bolnike s hudo jetrno okvaro ni podatkov. Vrednost AUC ranolazina pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bila spremenjena, vendar se je pri bolnikih z zmerno okvaro povečala za 1,8-krat. Podaljšanje intervala QT je bilo pri teh bolnikih izrazitejše.

Pediatrična populacija: Farmakokinetičnih parametrov ranolazina pri pediatričnih bolnikih (< 18 let) niso raziskovali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželenih reakcij, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, vendar so jih opazili v študijah na živalih pri koncentracijah, ki so bile podobne kliničnim koncentracijam, so bile: ranolazin je bil pri koncentracijah v plazmi, ki so bile približno 3-krat večje od predlaganih največjih kliničnih odmerkov, povezan s konvulzijami in povečano umrljivostjo pri podganah in psih.

Študije kronične toksičnosti pri podganah so pokazale, da je pri izpostavljenosti, ki je nekoliko večja od tiste pri kliničnih bolnikih, zdravljenje povezano s spremembami nadledvične žleze. Ta učinek je povezan s povečanimi koncentracijami holesterola v plazmi. Podobnih sprememb pri človeku niso ugotovili. Učinka na adrenokortikalno os pri človeku niso opazili.

V dolgotrajnih študijah kancerogenosti pri odmerkih ranolazina do 50 mg/kg/dan (150 mg/m²/dan) pri miših in 150 mg/kg/dan (900 mg/m²/dan) pri podganah niso opazili pomembnih povečanj pojavnosti nobene vrste tumorjev. Ti odmerki so bili enakovredni 0,1-kratnemu oziroma 0,8-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku pri človeku, ki je 2 g, izražen v mg/m²; pomenijo pa največje odmerke, ki jih te živalske vrste prenašajo.

Pri samcih in samicah podgan, kjer je po peroralnem odmerku ranolazina bila izpostavljenost zdravilu (AUC) 3,6 do 6,6 krat večja kot je pričakovana pri ljudeh, ni bilo učinka na plodnost.

Študije embriofetalne toksičnosti so bile izvedene na podganah in kuncih: na zarodkih kuncev ni bilo opaženih učinkov po izpostavljenosti (AUC) s plazemskimi vrednostmi ranolazina na brejih kuncih v podobnih ravneh kot je predvidena za človeka. Na zarodkih ni bilo opaženih učinkov po izpostavljenosti (AUC) z 2-krat večjimi vrednostmi ranolazina na brejih podganah kot je predvidena za človeka. Opazili so zmanjšanje teže zarodka in zmanjšano osifikacijo po izpostavljenosti brejih podgan s 7,5 kratno vrednostjo zdravila kot je predvidena za človeka. Smrtnost po skotitvi mladičev pri izpostavljenosti brejih podgan nad 1,3 kratno vrednostjo zdravila kot je predvidena za človeka, ni bila zabeležena, medtem ko je bila pri 3-krat večji izpostavljenosti, zabeležena smrtnost po skotitvi, sočasno z dokazi izločanja ranolazina v mleku podgan. Pri izpostavljenosti zdravilu, podobni kot pri ljudeh, na novo skotene podgane niso imele neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pomožne snovi v vseh tabletah ranolazina s podaljšanim sproščanjem:

karnauba vosek

hipromeloza

magnezijev stearat

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)

mikrokristalna celuloza

natrijev hidroksid

titanov dioksid

Dodatne pomožne snovi v 750-miligramski tableti:

gliceroltriacetat
laktoza monohidrat
Modro aluminijevo barvilo FCF št.1 (E133) in rumeno aluminijevo barvilo tartrazin št. 5 (E102)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pakiranje v pretisnih omotih: 5 let

Pakiranje v plastenki: 4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija s po 15 ali 20 tabletami v kartici. Ena škatla vsebuje 2, 3 ali 5 kartic (30, 60 ali 100 tablet) ali eno plastenko iz HDPE, ki vsebuje 60 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/462/005 60 tablet v pretisnem omotu

EU/1/08/462/006 60 tablet v plastenki

EU/1/08/462/011 30 tablet v pretisnem omotu

EU/1/08/462/012 100 tablet v pretisnem omotu

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 9. julij 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 6. marec. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti vsaka tri leta.

Kadar predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, ju je treba predložiti istočasno.

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsaki spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla s pretisnimi omoti ali škatla s plastenko iz HDPE in nalepka na plastenki.

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 375 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
ranolazin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 375 mg ranolazina.

3. SEZNAM POMOTNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pogoltnite cele tablete. Tablet ne žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/462/001 60 tablet v pretisnem omotu
EU/1/08/462/002 60 tablet v steklenici
EU/1/08/462/007 30 tablet v pretisnem omotu
EU/1/08/462/008 100 tablet v pretisnem omotu

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ranexa 375 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NAJMANJ NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 375 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
ranolazin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International O.L.S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Simbol sonca/lune

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla s pretisnimi omoti ali škatla s plastenko iz HDPE in nalepka na plastenki.

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
ranolazin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 500 mg ranolazina.

3. SEZNAM POMOČNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pogoltnite cele tablete. Tablet ne žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/462/003 60 tablet v pretisnem omotu
EU/1/08/462/004 60 tablet v steklenici
EU/1/08/462/009 30 tablet v pretisnem omotu
EU/1/08/462/010 100 tablet v pretisnem omotu

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ranexa 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NAJMANJ NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
ranolazin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International O.L.S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Simbol sonca/lune

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla s pretisnimi omoti ali škatla s platenko iz HDPE in nalepka na plastenki.

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
ranolazin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 750 mg ranolazina.

3. SEZNAM POMOČNIH SNOVI

Vsebuje barvilo E102 in laktozo; za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pogoltnite cele tablete. Tablet ne žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/462/005 60 tablet v pretisnem omotu
EU/1/08/462/006 60 tablet v steklenici
EU/1/08/462/011 30 tablet v pretisnem omotu
EU/1/08/462/012 100 tablet v pretisnem omotu

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ranexa 750 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NAJMANJ NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija

1. IME ZDRAVILA

Ranexa 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
ranolazin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini International O.L.S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Simbol sonca/lune

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Ranexa 375 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ranexa 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ranexa 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
ranolazin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo za bolnika shranite. Morda ju boste že leli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Ranexa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ranexa
3. Kako jemati zdravilo Ranexa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ranexa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo RANEXA in za kaj ga uporabljamo

Ranexa je zdravilo, ki se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje angine pektoris. Angina pektoris je bolečina v prsnem košu ali neprijeten občutek kjer koli v zgornjem delu telesa med vratom in zgornjim delom trebuha, ki se pogosto pojavita pri telesni vadbi ali pretirani aktivnosti.

Če se znaki vaše bolezni poslabšajo ali ne izboljšajo, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RANEXA

Ne jemljite zdravila Ranexa

- če ste alergični na ranolazin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z ledvicami;
- če imate zmerne ali hude težave z jetri;
- če uporabljate nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (klaritromicin ali telitromicin), glivičnih okužb (itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol ali posakonazol), okužbe z virusom HIV (zaviralce proteaze), depresije (nefazodon) ali motenj srčnega ritma (npr. kinidin, dofetilid ali sotalol).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ranexa se posvetujte z zdravnikom:

- če imate blage ali zmerne težave z ledvicami;
- če imate blage težave z jetri;
- če ste kadar koli imeli nenormalen elektrokardiogram (EKG);
- če ste starejši;
- če imate majhno telesno maso (60 kg ali manj);
- če imate srčno popuščanje.

Če kar koli od navedenega velja za vas, vam bo morda zdravnik dal manjši odmerek ali uporabil druge previdnostne ukrepe.

Druga zdravila in zdravilo Ranexa

Če uporabljate zdravilo Ranexa, ne uporabljajte naslednjih zdravil:

- nekaterih zdravil za zdravljenje bakterijskih okužb (klaritromicina ali telitromicina), glivičnih okužb (itakonazola, ketokonazola, vorikonazola ali posakonazola), okužbe z virusom HIV (zaviralcev proteaze), depresije (nefazodona) ali motenj srčnega ritma (npr. kinidina, dofetilida ali sotalola).

Povejte zdravniku ali farmacevtu, preden boste vzeli zdravilo Ranexa, če uporabljate:

- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (eritromicin) ali glivičnih okužb (flukonazol), zdravila za preprečevanje zavračanja presajenega organa (ciklosporin) ali če jemljete tablete za srce, kot na primer diltiazem ali verapamil. Ta zdravila lahko povečajo število neželenih učinkov, kot so omotica, slabost ali bruhanje, ki so mogoči neželeni učinki zdravila Ranexa (glejte poglavje 4). Zdravnik se bo morda odločil, da vam da manjši odmerek;
- zdravila za zdravljenje epilepsije ali drugih nevroloških bolezni (npr. fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital); če jemljete rifampicin za zdravljenje okužbe (npr. tuberkuloze) ali če jemljete zeliščni pripravek iz šentjanževke, saj ta zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Ranexa;
- zdravila za srce, ki vsebujejo digoksin ali metoprolol, ker bo zdravnik morda spremenil odmerek teh zdravil med jemanjem zdravila Ranexa;
- nekatera zdravila za zdravljenje alergij (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), motenj srčnega ritma (npr. disopiramid, prokainamid) in depresije (npr. imipramin, doksepin ali amitriptilin), saj ta zdravila lahko vplivajo na vaš EKG;
- nekatera zdravila za zdravljenje depresije (bupropion), psihoze, okužbe z virusom HIV (efavirenz) ali raka (ciklofosfamid);
- nekatera zdravila za zdravljenje visokih vrednosti holesterola v krvi (npr. simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Ta zdravila lahko povzročijo bolečine v mišicah in poškodbe mišic. Vaš zdravnik se bo morda odločil spremeniti odmerek teh zdravil med jemanjem zdravila Ranexa;
- nekatera zdravila za preprečevanje zavrnitve presadka (npr. takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus), saj se lahko vaš zdravnik odloči spremeniti odmerek teh zdravil med jemanjem zdravila Ranexa.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Ranexa skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Zdravilo Ranexa se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Med zdravljenjem z zdravilom Ranexa ne smete piti soka grenivke.

Nosečnost

Zdravila Ranexa ne smete jemati, če ste noseči, razen če vam je zdravnik tako naročil.

Dojenje

Zdravila Ranexa ne smete jemati, če dojite. Če dojite, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujete z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu zdravila Ranexa na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Glede vožnje in upravljanja strojev se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Ranexa lahko povzroči neželene učinke, kot sta omotica (pogosto), zamegljen vid (občasno), stanje zmedenosti (občasno), halucinacije (občasno), dvojni vid (občasno), težave v koordinaciji (redko), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če imate takšne simptome, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler ti simptomi popolnoma ne izginejo.

Zdravilo Ranexa 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebujejo azo barvilo E102. To barvilo lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Ranexa 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebujejo laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 1 tableto s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo RANEXA

Pri jemanju tega zdravila vedno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Tablete vedno pogoltnite cele z vodo. Tablet ne drobite, sesajte, tvečite ali prelamljajte, saj to lahko vpliva na način sproščanja zdravila iz tablet v telo.

Začetni odmerek za odrasle je ena 375-miligramska tableta dvakrat na dan. Po 2–4 tednih vam zdravnik lahko poveča odmerek, da dosežete pravi učinek. Največji odmerek zdravila Ranexa je 750 mg dvakrat na dan.

Pomembno je, da zdravnika obvestite, če se pojavijo neželjeni učinki, kot so omotica, siljenje na bruhanje ali bruhanje. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek, ali če to ne bo odpravilo težav, prekinil zdravljenje z zdravilom Ranexa.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Otroci in mladostniki, mlajši od 18, let ne smejo jemati zdravila Ranexa.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ranexa, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet zdravila Ranexa ali če ste vzeli večji odmerek, kot vam je predpisal zdravnik, morate takoj obvestiti zdravnika. Če ne morete obvestiti svojega zdravnika, pojdite v najbližji oddelek za nujno pomoč. S seboj vzemite preostale tablete, vsebnik in škatlo, da bo osebje v bolnišnici vedelo, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ranexa

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je skoraj čas (manj kot 6 ur), ko bi morali vzeti naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

4. Možni neželjeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavijo naslednji simptomi angioedema, ki je redko stanje, vendar je lahko resno, morate prenehati jemati zdravilo Ranexa in takoj obiskati zdravnika:

- otekanje obraza, jezika ali grla;
- težave pri požiranju;
- koprivnica ali težave pri dihanju.

Če se pojavijo pogosti neželjeni učinki, kot so omotica, siljenje na bruhanje ali bruhanje, obvestite zdravnika. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje z zdravilom Ranexa.

Med drugimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo, so:

Pogosti neželjeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 uporabnikov od 100) so:

zaprtje;
omotica;
glavobol;
slabost, bruhanje;
šibkost.

Občasni neželjeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 uporabnikov od 1000) so:

spremenjeno občutenje;
tesnoba, težave pri spanju, stanje zmedenosti, halucinacije;
zamegljen vid, motnje vida;
spremembe čutov (tip ali okus), tresenje, občutek utrujenosti ali lenobnosti, zaspanost ali dremavost, šibkost ali omedlevica, omotica ob vstajanju;
temen urin, kri v urinu, težave pri uriniranju;
dehidracija;
težave pri dihanju, kašelj, krvavitev iz nosu;
dvojni vid;
pretirano potenje, srbenje;
občutek otekanja ali napihnjenosti;
vročinski oblivi, nizek krvni tlak;
povečanje snovi, imenovane kreatinin, ali sečnine v krvi, povečanje števila trombocitov ali belih krvnih celic, spremembe v EKG;
otekanje sklepov, bolečine v okončinah;
izguba apetita in/ali hujšanje;
mišični krči; mišična oslabelost;
zvenenje v ušesih in/ali občutek vrtenja;
bolečina ali neprijeten občutek v trebuhu, prebavne težave, suha usta ali vetrovi.

Redki neželjeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 uporabnikov od 10.000) so:

zmanjšanje sposobnosti uriniranja;
nenormalni laboratorijski izvidi preiskave jeter;
akutna odpoved ledvic;
spremembe voha, otrplost v ustih ali ustnic, poslabšan sluh;
mrzel pot, izpuščaj;
težave v koordinaciji;
znižan krvni tlak ob vstajanju;
zmanjšanje ali izguba zavesti;
motnje orientacije;
občutek mraza v dlaneh in nogah;
koprivnica, alergijska kožna reakcija;
impotenca;
nezmožnost hoje zaradi motnje ravnotežja;
vnetje trebušne slinavke ali črevesa;
izguba spomina;
stiskanje v grlu;
nizke vrednosti natrija v krvi (hiponatriemija), ki lahko povzročijo utrujenost in zmedenost, trzanje mišic, krče in komo.

Neželjeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) so: mioklonus.

Poročanje o neželjenih učinkih

Če opazite kateri koli neželjeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželjenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželjenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila RANEXA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vseh pretisnih omotih ter na zunanosti škatle in steklenice za oznako Uporabno do.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ranexa

Učinkovina v zdravilu Ranexa je ranolazin. Ena tableta vsebuje 375 mg, 500 mg ali 750 mg ranolazina.

Druge sestavine zdravila so: hipromeloza, magnezijev stearat, kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata, mikrokristalna celuloza, natrijev hidroksid, titanov dioksid in karnauba vosek.

Glede na jakost tablete obloga tablete vsebuje tudi:

375-miligramska tableta: makrogol, polisorbit 80, modro aluminijevo barvilo indigotin št. 2 (E132)

500-miligramska tableta: makrogol, smukec, polivinilalkohol - delno hidroliziran, železov oksid, rumen (E 172), železov oksid, rdeč (E 172)

750-miligramska tableta: gliceroltriacetat, laktozo monohidrat, modro aluminijevo barvilo FCF št.1 (E133) in rumeno aluminijevo barvilo tartrazin št. 5 (E102)

Izgled zdravila Ranexa in vsebina pakiranja

Zdravilo Ranexa tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne tablete.

375-miligramske tablete so blede modre z vtisnjenim napisom 375 na eni strani.

500-miligramske tablete so svetlo oranžne z vtisnjenim napisom 500 na eni strani.

750-miligramske tablete so blede zelene z vtisnjenim napisom 750 na eni strani.

Zdravilo Ranexa je na voljo v škatlah s po 30, 60 ali 100 tabletami v pretisnih omotih ali 60 tabletami v plastenkah. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

Proizvajalec

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Nemčija

ali

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Nemčija

Za vse morebitne nadaljne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

България
“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООДтел.: +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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.Tel: +386 1 300 2160

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.