

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 375 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 375 mg ranolatsiinia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti
Vaalean sininen soikea tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus 375.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ranexa on indisoitu liitännäishoitona vakaan tilan angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon aikuispotilailla, joiden tila ei ole riittävässä hallinnassa tai jotka eivät siedä angina pectoriksen ensisijaisia hoitoja (kuten beetasalpaajat ja/tai kalsiumantagonistit).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ranexa on saatavissa 375 mg:n, 500 mg:n, ja 750 mg:n depottabletteina.

Aikuiset: Ranexan suositeltu aloitusannos on 375 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos tulee 2–4 viikon kuluttua säätää 500 mg:aan annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa potilaan vasteen mukaan, ja säätää edelleen 750 mg:n suurimpaan suositeltuun annokseen annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla esiintyy hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (esim. heitehuimaus, pahoinvointi tai oksentelu), voi olla tarpeellista säätää Ranexa alaspäin 500 mg:aan tai 375 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna. Jos oireet eivät häviä annoksen pienentämisen jälkeen, hoito tulee lopettaa.

Samanaikaisesti annettava CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) estohoito: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita hoidetaan kohtalaisen vahvoilla CYP3A4-estäjillä (esim. diltiatseemi, flukonatsoli, erytromysiini) tai P-gp-estäjillä (esim. verapamiili, siklosporiini) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Vahvojen CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, jotka sairastavat lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma 30–80 ml/min) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2). Ranexa on vasta-aiheinen vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Ranexa on vasta-aiheinen kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Iäkkäät: Iäkkäillä potilailla annos tulee säätää varoen (ks. kohta 4.4). Iäkkäiden altistus ranolatsiinille saattaa olla suurentunut munuaistoiminnan ikään liittyvän heikentymisen vuoksi (ks. kohta 5.2). Haittavaikutuksia esiintyi useammin iäkkäillä (ks. kohta 4.8).

Alhainen paino: Haittavaikutuksia esiintyi enemmän potilailla, joilla oli alhainen paino (≤ 60 kg). Annos tulee säätää varoen pienipainoisilla potilailla (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF): Annosta tulee säätää varoen potilailla, jotka sairastavat kohtalaista tai vaikeaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III–IV) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ranexan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ranexa-tabletit tulee niellä kokonaisina eikä niitä saa murskata, rikkoa eikä pureskella. Ne voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteasasin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Luokan Ia (esim. kinidiini) tai luokan III (esim. dofetilidi, sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden samanaikainen annostelu amiodaronia lukuun ottamatta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ranolatsiinia määrätään tai sen annosta säädetään ylöspäin potilailla, joilla altistumisen lisääntyminen on odotettavissa.

- Kohtalaisen vahvojen CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).
- P-gp-estäjien samanaikainen annostelu (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).
- Lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- Lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 30-80 ml/min) (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Iäkkäät (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Potilaat, joiden paino on alhainen (≤ 60 kg) (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Kohtalaista tai vaikeaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat (NYHA-luokka III–IV) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Altistuksen odotetaan edelleen suurentuvan potilailla, joilla on näiden tekijöiden yhdistelmä.

Annosriippuvaisten haittavaikutusten esiintyminen on todennäköistä. Jos Ranexaa käytetään potilailla, joilla on monen tällaisen tekijän yhdistelmä, tulee haittavaikutuksia seurata usein, annosta pienentää ja hoito lopettaa, jos se on välttämätöntä.

Lisääntyneen altistumisen vaara, joka aiheuttaa haittavaikutuksia näissä eri alaryhmissä, on suurempi potilailla, joilta puuttuu CYP2D6-aktiivisuus (hitaat metaboloijat), kuin potilailla, joilla on normaali CYP2D6-aktiivisuus (nopeat metaboloijat) (ks. kohta 5.2). Yllä olevat varotoimet ovat tarpeen hitaasti metaboloivilla potilailla esiintyvän vaaran takia, ja varotoimia tarvitaan kun CYP2D6-status ei ole tiedossa. Varotoimien tarve on pienempi nopean CYP2D6-metabolian potilailla. Jos potilaan CYP2D6-status on määritetty (esim. genotyypin avulla) tai jos etukäteen tiedetään potilaan olevan

nopea metaboloija, Ranexaa voidaan näillä potilailla käyttää varoen, kun heillä on useiden yllä mainittujen riskien yhdistelmä.

QT-ajan pidentyminen: Ranolatsiini estää IKr-virtausta ja pidentää QTc-aikaa annoksesta riippuvaisella tavalla. Potilailta ja terveiltä vapaaehtoisilta saatujen yhdistettyjen tietojen väestöanalyysi osoitti, että plasmapitoisuuden ja QTc:n suhteen välisen jyrkkyyden arvioitiin olevan 2,4 millisekuntia per 1000 ng/ml, mikä vastaa noin 2–7 millisekunnin nousua kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavan ranolatsiinin 500–1000 mg plasmapitoisuusalueeseen nähden. Sen takia on noudatettava varovaisuutta, kun hoidetaan potilaita jotka ovat aikaisemmin sairastaneet synnynnäistä tai suvussa aiemmin esiintynyttä pitkän QT:n oireyhtymää, ja potilailla, joilla tiedetään olevan hankittu QT-ajan pidentyminen, sekä potilailla, joita on hoidettu QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä (ks. myös kohta 4.5).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset: Yhteiskäytön CYP3A4-induktorien kanssa odotetaan johtavan riittämättömään tehoon. Ranexaa ei tule käyttää CYP3A4-induktorilla annettavaa hoitoa (esim. rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma) saavilla potilailla (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten toiminta vähenee iän myötä ja sen takia on tärkeää tarkistaa munuaisten toiminta säännöllisin väliajoin ranolatsiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Natrium: tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ranolatsiiniin

CYP3A4:n tai P-gp:n estäjät: Ranolatsiini on sytokromi CYP3A4:n substraatti. CYP3A4-estäjät lisäävät ranolatsiinin plasmapitoisuuksia. Annosriippuvaisten haittavaikutusten mahdollisuus (esim. pahoinvointi, heitehuimaus) saattaa myös lisääntyä lisääntyneiden plasmapitoisuuksien myötä. Samanaikainen hoito 200 mg:lla ketokonatsolia kaksi kertaa vuorokaudessa nosti ranolatsiinin AUC:tä 3,0 – 3,9-kertaisesti ranolatsiinihoidon aikana. Ranolatsiinin yhdistäminen voimakkaisiin CYP3A4-estäjiin (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteasiin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Myös greippimehu on voimakas CYP3A4-estäjä.

Diltiatseemi (180–360 mg kerran vuorokaudessa), kohtalainen CYP3A4-estäjä, aiheuttaa ranolatsiinin keskimääräisten vakaan tilan pitoisuuksien annosriippuvaista 1,5 – 2,4-kertaista lisääntymistä. Ranexan huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita on hoidettu diltiatseemilla ja muilla kohtalaisen voimakkailla CYP3A4-estäjillä (esim. erytromysiini, flukonatsoli). Ranexan annoksen säätäminen alaspäin voi olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ranolatsiini on P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjät (esim. siklosporiini, verapamiili) nostavat ranolatsiinin plasmatasoja. Verapamiili (120 mg kolme kertaa vuorokaudessa) lisää ranolatsiinin vakaan tilan pitoisuuksia 2,2-kertaisesti. Ranexan annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita on hoidettu P-gp:n estäjillä. Ranexan annoksen säätäminen alaspäin voi olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

CYP3A4:n induktorit: Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) vähentää ranolatsiinin vakaan tilan pitoisuuksia noin 95 %. Ranexa-hoidon aloittamista tulee välttää sinä aikana, kun annostellaan CYP3A4:n induktoreja (esim. rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma) (ks. kohta 4.4).

CYP2D6-estäjät: Ranolatsiini metaboloituu osittain CYP2D6:n kautta; sen takia tämän entsyymin estäjät saattavat lisätä ranolatsiinin plasmapitoisuuksia. Voimakas CYP2D6-estäjä paroksetiini annoksella 20 mg vuorokaudessa lisäsi ranolatsiinin vakaan tason plasmapitoisuuksia keskimäärin 1,2-

kertaisesti kun sitä annosteltiin 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen. Kaksi kertaa vuorokaudessa annostellulla 500 mg annostasolla voimakkaan CYP2D6:n estäjän samanaikainen annostelu voi aiheuttaa noin 62-prosenttista nousua ranolatsiinin AUC:ssa.

Ranolatsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Ranolatsiini on P-gp:n kohtalaisen voimakas tai voimakas estäjä ja CYP3A4:n lievä estäjä ja se saattaa lisätä P-gp:n tai CYP3A4:n substraattien plasmapitoisuuksia. P-gp:n avulla tapahtuva lääkkeiden jakaantuminen kudoksiin saattaa lisääntyä.

Herkkien CYP3A4-substraattien (esim. simvastatiinin, lovastatiinin) ja CYP3A4-substraattien, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi), annosta saattaa olla tarpeen säätää, koska Ranexa saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta plasmassa.

Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että ranolatsiini on CYP2D6:n lievä estäjä. Ranexa 750 mg -tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa suurensi metoprololipitoisuuden plasmassa 1,8-kertaiseksi. Metoprololille tai muille CYP2D6:n substraateille altistuminen (esim. propafenoni ja flekainidi tai vähäisemmässä määrin trisykliset masennuslääkkeet ja psykoosilääkkeet) saattaa siksi lisääntyä samanaikaisen annostelun yhteydessä Ranexan kanssa, ja näiden lääkevalmisteiden annoksia saattaa olla tarpeellista pienentää.

CYP2B6:n inhibition mahdollisuutta ei ole arvioitu. Varovaisuutta suositellaan CYP2B6:n substraattien (esim. bupropioni, efavirentsi, siklofosfamidi) samanaikaisen annostelun aikana.

Digoksiini: Plasman digoksiinipitoisuuksien keskimääräistä 1,5-kertaista nousua on raportoitu kun Ranexaa on annosteltu samanaikaisesti digoksiinin kanssa. Digoksiinitasoja tulee sen vuoksi tarkkailla Ranexa-hoidon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen.

Simvastatiini: Simvastatiinin metabolia ja puhdistuma ovat erittäin riippuvaisia CYP3A4:sta. Ranexan 1000 mg:n annokset kaksi kertaa vuorokaudessa suurensivat simvastatiinilaktonin ja simvastatiinihapon pitoisuuden plasmassa noin kaksinkertaiseksi. Suuriin simvastatiiniannoksiin on liittynyt rabdomyolyyysiä, ja rabdomyolyyisitapauksia on havaittu markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä Ranexaa ja simvastatiinia saaneilla potilailla. Ranexaa minkä tahansa suuruisina annoksina käyttävien potilaiden simvastatiiniannos on rajoitettava 20 mg:aan kerran päivässä.

Atorvastatiini: Ranexa 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suurensi kerran vuorokaudessa otetun 80 mg:n atorvastatiiniannoksen C_{max} -arvon 1,4-kertaiseksi ja AUC:n 1,3-kertaiseksi ja muutti atorvastatiinin metaboliittien C_{max} - ja AUC-arvoa alle 35 %. Ranexa-hoidon aikana saattaa olla syytä harkita atorvastatiiniannoksen pienentämistä ja asianmukaista kliinistä seurantaa.

Muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien statiinien (esim. lovastatiinin) annoksen pienentämistä saattaa olla syytä harkita Ranexa-hoidon aikana.

Takrolimuusi, siklosporiini, sirolimuusi, everolimuusi: CYP3A4-substraatin takrolimuusin pitoisuuden plasmassa on havaittu suurentuneen ranolatsiinin annon jälkeen. Takrolimuusin pitoisuutta veressä suositellaan seuraamaan, jos Ranexaa ja takrolimuusia käytetään samanaikaisesti, ja takrolimuusin annostusta on tällöin säädettävä vastaavasti. Samaa suositellaan myös, jos potilas käyttää muita CYP3A4-substraatteja, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. siklosporiini, sirolimuusi, everolimuusi).

Orgaanisen kationin kuljettaja 2:n (OCT2) kuljettamat lääkkeet: Metformiinaltistus (1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) plasmassa suureni tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla 1,4-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin 500 mg:n RANEXA-annos kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 1,8-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin 1000 mg:n RANEXA-annos kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaikutus altistukseen muille OCT2:n substraateille, pindololi ja varenikliini mukaan lukien näihin kuitenkin rajoittumatta, saattaa olla samankaltainen.

Teoriassa on olemassa vaara, että ranolatsiinin samanaikainen annostelu muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, saattaa aiheuttaa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen ja lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden mahdollista vaaraa. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. tietyt antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini), tietyt rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, prokainamidi), erytromysiini ja trisykliset masennuslääkkeet (esim. imipramiini, doksepiini, amitriptyliini).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus: On vain vähän tietoa ranolatsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittivat toksisuutta alkioille (ks. Kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Ranexaa ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys: Ei tiedetä, erittykö ranolatsiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet ranolatsiinin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kappale 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Ranexaa ei pitäisi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys: Eläimillä tehdyissä reproduktiotutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ranolatsiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Ranexan vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ranexa voi aiheuttaa heitehuimausta, näön hämärtymistä, kahtena näkemistä, sekavuustiloja, koordinaation poikkeavuutta ja aistiharhoja (ks. kohta 4.8), ja se saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ranexaa saavilla potilailla esiintyvät haittavaikutukset ovat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia ja ne kehittyvät usein ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana. Näitä on raportoitu faasin III kliinisessä kehitysohjelmassa, jossa oli mukana kaikkiaan 1 030 kroonista angina pectorista sairastavaa Ranexa-hoitoa saavaa potilasta.

Haittavaikutukset, joiden ajatellaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla elinjärjestelmän, elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen yleisyyden mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, vähentynyt ruokahalu, dehydraatio.

Harvinainen: hyponatremia.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: ahdistus, unettomuus, sekavuustila, aistiharhat.

Harvinainen: desorientaatio.

Hermosto

Yleinen: heitehuimaus, päänsärky.

Melko harvinainen: letargia, synkopee, hypestesia, uneliaisuus, vapina, posturaalinen heitehuimaus, parestesiat.

Harvinainen: amnesia, alhainen tajunnan taso, tajunnan menetys, koordinaation poikkeavuudet, kävelyn häiriöt, parosmia.

Tuntematon: myoklonus.

Silmät

Melko harvinainen: näön hämärtyminen, näköhäiriö, kahtena näkeminen.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: huimaus, tinnitus.

Harvinainen: kuulon heikkeneminen

Verisuonisto

Melko harvinainen: kuumat aallot, hypotensio.

Harvinainen: perifeerinen kylmyys, ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: dyspnea, yskä, nenäverenvuoto.

Harvinainen: puristava tunne nielussa

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ummetus, oksentelu, pahoinvointi.

Melko harvinainen: vatsakipu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, mahavaivat.

Harvinainen: haimatulehdus, eroosiivinen pohjukaisuuolitulehdus, suuhun liittyvä hypestesias.

Iho ja ihonalainen kudus

Melko harvinainen: pruritus, liiallinen hikoilu.

Harvinainen: angioedeema, allerginen dermatiitti, nokkosihottuma, kylmä hiki, ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: raajoissa tuntuva kipu, lihaskrampit, nivelturvotus, lihasheikkous.

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: dysuria, hematuria, kromaturia.

Harvinainen: akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsaumpi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen: erektiohäiriö.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: astenia

Melko harvinainen: väsymys, perifeerinen ödeema.

Tutkimukset

Melko harvinainen: veren kreatiniinipitoisuuden nousu, veren ureapitoisuuden nousu, pidentynyt QTc-aika, verihitule- tai valkosolutason nousu, painon lasku.

Harvinainen: maksaentsyymitaso nouse

Haittavaikutusprofiili oli yleensä samankaltainen kuin MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksessa. Tässä pitkäkestoisessa tutkimuksessa raportoitiin myös akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, jonka esiintyvyys oli alle 1 % sekä lumelääkettä että ranolatsiinia saavilla potilailla.

Suoritettut tutkimukset potilailla, joilla haittavaikutusriskin voidaan katsoa olevan suurentunut, kun hoitoa annetaan muilla angina pectorikseen käytetyillä lääkevalmisteilla, esim. diabetespotilaat, potilaat jotka sairastavat I ja II luokan sydämen vajaatoimintaa tai obstruktiivista hengitystiesairautta, vahvistivat että nämä sairaudet eivät liittyneet kliinisesti merkitsevään haittavaikutusten esiintymisen lisääntymiseen.

Haittatapahtumien lisääntymistä havaittiin ranolatsiinia saaneilla potilailla RIVER-PCI-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), jossa potilaille, joilla ilmeni epätäydellinen revaskularisaatio perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) jälkeen, annettiin enintään 1 000 mg ranolatsiinia tai lumelääkettä kaksi kertaa vuorokaudessa noin 70 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa kongestiivista sydämen

vajaatoimintaa raportoitiin enemmän ranolatsiiniryhmässä (2,2 % vs. 1,0 % lumelääke). Myös ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä esiintyi useammin ranolatsiinia 1 000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla (1,0 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (0,2 %). Aivohalvauksen ilmaantuvuus oli kuitenkin samanlainen eri hoitoryhmissä (ranolatsiini 1,7 % vs. lumelääke 1,5 %).

Iäkkäät, munuaisten vajaatoiminta ja alhainen paino: Haittavaikutuksia esiintyi yleensä yleisemmin iäkkäillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla; näillä alaryhmillä todetut haittavaikutustyyppit olivat kuitenkin samankaltaisia kuin yleisesti havaitut haittavaikutukset. Yleisimmin raportoitujen tapausten joukossa seuraavia esiintyi Ranexan yhteydessä useammin (lumelääkekorjattu) iäkkäillä (≥ 75 -vuotiaat) kuin nuoremmilla potilailla (< 75 -vuotiaat): ummetus (8 % vs. 5 %), pahoinvointi (6 % vs. 3 %), hypotensio (5 % vs. 1 %) ja oksentelu (4 % vs. 1 %).

Kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kreatiniinin puhdistuma ≥ 30 -80 ml/min) verrattiin normaalin munuaistoiminnan omaaviin potilaisiin (kreatiniinin puhdistuma > 80 ml/min), yleisimmin raportoidut tapahtumat ja niiden lumelääkekorjatut lasketut yleisyydet olivat: ummetus (8 % vs. 4 %), heitehuimaus (7 % vs. 5 %) ja pahoinvointi (4 % vs. 2 %).

Pienipainoisilla potilailla (≤ 60 kg) raportoidut haittavaikutukset olivat yleensä tyypiltään ja yleisyydeltään samankaltaisia kuin potilailla, jotka painoivat enemmän (> 60 kg); seuraavat lumelääkekorjatut haittavaikutukset olivat kuitenkin yleisempiä potilailla, jotka painoivat vähän kuin painavilla potilailla: pahoinvointi (14 % vs. 2 %), oksentelu (6 % vs. 1 %) ja hypotensio (4 % vs. 2 %).

Laboratoriolöydökset: Seerumin kreatiniinin tasojen pieniä, kliinisesti merkityksettömiä, palautuvia nousuja on todettu terveillä vapaaehtoisilla ja Ranexa-hoitoa saaneilla potilailla. Näihin löydöksiin ei liittynyt mitään munuaistoksisuutta. Munuaistoiminnan tutkimus terveillä vapaaehtoisilla osoitti kreatiniinin puhdistuman alenevan ilman muutosta glomerulusfiltraatiossa, mikä on merkki siitä, että kreatiniinin erittyminen on estynyt munuaistiehyissä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kun tutkittiin suuren annoksen siedettävyyttä angina pectoris -potilailla, yleistyivät heitehuimaus, pahoinvointi ja oksentelu annosriippuvaisesti. Näiden haittavaikutusten lisäksi todettiin yhdessä terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä laskimonsisäistä yliannostusta koskevassa tutkimuksessa kaksoiskuvia, väsymystä ja pyörtymistä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huolellisesti, ja hänelle tulee antaa oireenmukaista hoitoa.

Noin 62 % ranolatsiinista sitoutuu plasman proteiineihin, ja täydellisen puhdistuman aikaansaaminen hemodialyysin avulla on sen vuoksi epätodennäköistä.

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtaneita tahallisia yliannostustapauksia, joissa Ranexaa on käytetty yksinään tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: C01EB18

Vaikutusmekanismi: Ranolatsiinin toimintamekanismia ei juuri tunneta. Ranolatsiinilla saattaa olla

joitakin vaikutuksia angina pectorikseen, sillä se estää myöhäistä natriumvirtaa sydämen soluissa. Tämä vähentää solunsisäistä keräytymistä ja siten se myös vähentää solunsisäistä kalsiumin ylikuormitusta. Vähentämällä myöhäistä natriumvirtaa ranolatsiinin katsotaan laskevan tätä solunsisäistä ionien epätasapainotilaa iskemian aikana. Tämän solun kalsiumin ylikuormituksen vähenemisen odotetaan parantavan sydänlihaksen relaksaatiota ja siten myös vähentävän vasemman kammion diastolista jäykkyyttä. Kliinistä näyttöä siitä, että ranolatsiini estää myöhäistä natriumvirtaa, näkyy QTc-ajan merkitsevässä lyhentymisessä ja diastolisen relaksaation parantumisessa avoimessa tutkimuksessa, joka tehtiin viidellä pitkän QT-oireyhtymän potilaalla (LQT3:lla oli SCN5A ΔKPQ - geenimutaatio).

Nämä vaikutukset eivät ole riippuvaisia muutoksista sydämen sykkeestä, verenpaineesta eivätkä verisuonten laajentumisesta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hemodynamiikka: Keskimääräisen sydämensykkeen (< 2 lyöntiä minuutissa) ja keskimääräisen systolisen verenpaineen (< 3 mm Hg) vähäistä laskua todettiin potilailla, jotka kontrolloiduissa tutkimuksissa saivat ranolatsiinihoitoa joko pelkästään tai yhdistelmähoitona muiden angina pectoriksen hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Elektrokardiografiset vaikutukset: Annokseen ja plasmapitoisuuteen liittyvää QTc-ajan pidentymistä (noin 6 millisekuntia annoksella 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), T-aallon amplitudin pienenemistä ja joissakin tapauksissa pykäläisiä T-aaltoja on todettu Ranexa-hoitoa saaneilla potilailla. Näiden pinta-EKG:ssa esiintyvien ranolatsiinin vaikutusten uskotaan johtuvan nopeasti korjautuvan kaliumvirran estymisestä, mikä pidentää ventrikulaarista aktiopotentiaalia, ja myöhäisen natriumvirran estymisestä, mikä lyhentää ventrikulaarista aktiopotentiaalia. Väestöanalyysi 1 308 potilaan ja terveen vapaaehtoisen yhdistetyistä tiedoista osoitti QTc:n keskimääräistä nousua lähtötasosta 2,4 millisekunnilla per 1000 ng/ml ranolatsiinin plasmapitoisuudessa. Tämä arvo on yhdenmukainen keskeisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen kanssa, joissa 500 mg ja 750 mg kahdesti vuorokaudessa annostelun keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta QTcF (Fridericia-korjaus) olivat vastaavasti 1,9 ja 4,9 millisekuntia. Nousun jyrkkyys on suurempi kliinisesti merkitsevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Laajassa vaikutustutkimuksessa (MERLIN-TIMI 36), joka tehtiin 6 560:lla akuuttia koronaarisyndroomaa (ACS) sairastavalla UA/NSTEMI-potilaalla (potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-nousuja), ei Ranexan ja lumelääkkeen välillä kaikki riskit huomioon otettuna ollut eroa yleisessä kuolemanvaarassa (suhteellinen riski, ranolatsiini:lumelääke 0,99), äkillisen sydänkuoleman riskissä (suhteellinen riski, ranolatsiini:lumelääke 0,87) tai symptomaattisten dokumentoitujen rytmihäiriöiden yleisyydessä (3,0 % vs. 3,1 %).

Mitään proarytmisiä vaikutuksia ei todettu Ranexa-hoitoa saaneella 3 162 potilaalla MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksessa suoritetun 7 vuorokautta kestäneen Holter-tutkimuksen perusteella. Ranexa-hoitoa saaneilla (80 %) oli merkitsevästi vähemmän rytmihäiriöitä kuin lumelääkettä saaneilla (87 %), ≥ 8 lyönnin kammiotakykardia mukaan luettuna (5 % vs. 8 %).

Kliininen teho ja turvallisuus: Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet Ranexan tehokkuuden ja turvallisuuden kroonista angina pectorista sairastavilla potilailla, joko yksistään käytettynä tai kun muista angina pectoris -lääkkeistä saatava hyöty ei ollut paras mahdollinen.

Keskeisessä tutkimuksessa CARISA:ssa Ranexa lisättiin hoitoon, joka koostui 50 mg kerran vuorokaudessa annettavasta atenololista, 5 mg kerran vuorokaudessa annettavasta amlodipinista tai 180 mg kerran vuorokaudessa annettavasta diltiatseemista. Kaikkiaan 823 potilasta (23 % naisia) randomoitiin saamaan 12 viikon hoitokuuri Ranexaa 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä. Liitännäishoitona käytettynä Ranexa osoitti lumelääkettä parempaa tehokkuutta rasitusajan alimpien arvojen pidentymiseen 12 viikon kohdalla kummallakin tutkitulla annoksella. Rasituksen kestossa ei kuitenkaan ollut mitään eroa näiden kahden annoksen välillä (24 sekuntia lumelääkkeeseen verrattuna; $p \leq 0,03$).

Ranexa aikaansai merkitsevää viikoittaista angina pectoris -kohtausten lukumäärän ja lyhytvaikutteisen nitroglyseriinin kulutuksen laskua lumelääkkeeseen verrattuna. Hoidon aikana ei kehittyneet sietokykyä ranolatsiinille, eikä angina pectoris -kohtausten lisääntymistä (poisjätövaikutusta) havaittu äkillisen lopettamisen jälkeen. Räsituksen keston paraneminen naisilla oli noin 33 % miehillä todetusta paranemisen tasosta annostasolla 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Angina pectoris -kohtausten yleisyys ja nitroglyseriinin kulutus vähenivät kuitenkin sekä miehillä että naisilla samalla tavalla. Annosriippuvaisten haittavaikutusten ja kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltujen 750 mg ja 1000 mg annosten samankaltaisen tehokkuuden vuoksi suurimpana annoksena suositellaan 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Toisessa, ERICA-nimisessä tutkimuksessa Ranexa lisättiin amlodipiinia 10 mg kerran vuorokaudessa saavien hoitoon (suurin suositeltu annos). Kaikkiaan 565 potilasta randomoitiin saamaan 1 viikon ajan Ranexan aloitusannos 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä, ja sen jälkeen 6 viikon hoitokuuri 1000 mg Ranexaa kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä sekä samanaikaisena hoitona lisäksi 10 mg amlodipiinia kerran vuorokaudessa. Lisäksi 45 % tutkimusväestöstä sai myös pitkävaikutteisia nitraatteja. Ranexa aikaansai merkitsevää laskua angina pectoris -kohtausten viikoittaisessa lukumäärässä ($p = 0,028$) ja lyhytvaikutteisen nitroglyseriinin kulutuksessa ($p = 0,014$) lumelääkkeeseen verrattuna. Sekä angina pectoris -kohtausten että käytettyjen nitroglyseriinitablettien keskimääräinen lukumäärä aleni noin yhdellä viikossa.

Pääasiallisessa sopivaa annosta selvittäneessä MARISA-tutkimuksessa ranolatsiinia käytettiin ainoana lääkkeenä. Kaikkiaan 191 potilasta randomoitiin saamaan Ranexa-hoitoa annoksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, sekä vastaavasti lumelääkettä, kutakin 1 viikon ajan vaihtovuoroisessa kokeessa. Ranexa oli merkitsevästi parempi lumelääkkeeseen verrattuna kun verrattiin räsitusajan pitenemistä, aikaa joka kului räsitusrintakipuun ja 1 mm ST-segmentin alenemaan kaikilla tutkituilla annoksilla, ja samalla todettiin selvä annosvaste-suhde. Räsituskeston piteneminen oli tilastollisesti merkitsevää lumelääkkeeseen verrattuna kaikkien kolmen ranolatsiiniannoksen kohdalla 24 sekunnista annosteltaessa 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 46 sekuntiin annosteltaessa 1500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mikä osoittaa annokseen liittyvää vastetta. Tässä tutkimuksessa räsituksen kesto oli pisin 1500 mg:n ryhmässä; haittavaikutuksissa oli kuitenkin suhteetonta lisääntymistä, eikä 1500 mg:n annosta enää tutkittu sen pidempään.

Laajassa vaikutustutkimuksessa (MERLIN-TIMI 36-tutkimus) 6 560 UA/NSTEMI ACS-potilaalla ei havaittu eroa kokonaiskuolleisuuden riskissä (suhteellinen riski ranolatsiini:lumelääke 0,99), äkillisen sydänkuoleman riskissä (suhteellinen riski ranolatsiini:lumelääke 0,87), eikä symptomaattisten dokumentoitujen rytmihäiriöiden yleisyydessä (3,0 % vs. 3,1 %) Ranexan ja lumelääkkeen välillä, kun Ranexa lisättiin tavanomaiseen lääkehoitoon (ml. beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, nitraatit, verihiihtaleiden toimintaa estävät, lipidejä laskevat lääkkeet ja ACE-estäjät). Noin puolella MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksen potilaista oli aikaisemmin ollut angina pectoris. Tulokset osoittivat, että räsituskesto piteni 31 sekuntia ranolatsiinipotilailla lumelääkepotilaisiin verrattuna ($p = 0,002$). Seattle Angina -kyselytutkimus osoitti lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna merkitseviä vaikutuksia usealla alueella, ml. angina pectoriksen yleisyydessä ($p < 0,001$).

Vain pieni määrä muita kuin valkoihoisia otettiin mukaan kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin; tehosta ja turvallisuudesta näillä ei sen vuoksi voida tehdä johtopäätöksiä.

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun ja tapahtumapohjaiseen vaiheen 3 tutkimukseen (RIVER-PCI) osallistui 2 604 vähintään 18-vuotiasta potilasta, joilla oli ilmennyt pitkäaikaista räsitusrintakipua ja perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) jälkeinen epätäydellinen revaskularisaatio. Potilaiden lääkeannos suurennettiin asteittain 1 000 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (annos ei ole hyväksytty nykyisessä valmisteyhteenvedossa). Ensisijaisessa yhdistelmäpäätemuuttujassa (aika ensimmäiseen iskemiasta johtuvaan revaskularisaatioon tai aika iskemiasta johtuvaan sairaalahoitoon ilman revaskularisaatiota) ei havaittu merkitsevää eroa ranolatsiiniryhmässä (26,2 %) verrattuna lumeryhmään (28,3 %), riskisuhde 0,95, 95 %:n luottamusväli 0,82-1,10, $p = 0,48$. Mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden, kardiovaskulaarisen kuoleman tai merkittävän kardiovaskulaarisen

haittataapahtuman (MACE) sekä sairaalahoitoon johtavan sydämen vajaatoiminnan riskit olivat samankaltaisia eri hoitoryhmissä, kun tarkastellaan koko tutkimuspopulaatiota. MACE-tapahtumia raportoitiin kuitenkin useammin vähintään 75-vuotiailla ranolatsiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin (17,0 % vs. 11,3 %). Lisäksi mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus kasvoi lukumääräisesti vähintään 75-vuotiailla potilailla (9,2 % vs. 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annostellun Ranexan jälkeen plasman huippupitoisuudet (C_{max}) ovat tyypillisesti havaittavissa 2-6 tunnin kuluessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa vakaa tilaa saavutetaan yleensä 3 vuorokauden kuluessa.

Imeytyminen: Ranolatsiinin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo heti lääkeainetta vapauttavien ranolatsiini-tablettien oraalisesta annostelun jälkeen oli 35–50 %, ja se vaihteli suuresti potilaiden välillä. Ranexaaltistus lisääntyy enemmän kuin annosta vastaavasti. Vakaan tilan AUC:ssa tapahtui 2,5-3-kertainen nousu kun annosta lisättiin 500 mg:sta 1000 mg:aan annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa vakaa tilan C_{max} keskiarvo oli noin 1770 (SD 1040) ng/ml ja vakaan tilan AUC_{0-12} keskiarvo oli 13,700 (SD 8290) ng x h/ml kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 500 mg:n annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta ranolatsiinin imeytymisnopeuteen – eikä imeytymisen määrään.

Jakautuminen: Noin 62 % ranolatsiinista on sitoutunut plasman proteiineihin, pääasiassa happaman alfa-1-glykoproteiiniin ja heikosti albumiiniin. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden (V_{ss}) keskiarvo on noin 180 litraa.

Eliminaatio: Ranolatsiini eliminoituu pääasiallisesti metaboloitumalla. Alle 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja ulosteisiin. Oraalisesta, terveille vapaaehtoisille annetun 500 mg:n [^{14}C]-ranolatsiinin kerta-annoksen jälkeen 73 % radioaktiivisuudesta löytyi virtsasta ja 25 % ulosteesta.

Ranolatsiinin puhdistuma on annosriippuvaista ja se vähenee annosta nostettaessa. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Lopullinen puoliintumisaika vakaassa tilassa ranolatsiinin oraalisesta annostelun jälkeen on noin 7 tuntia, mikä johtuu imeytymisnopeuden rajoittamasta eliminaatiosta.

Biotransformaatio: Ranolatsiinin metabolia on nopeaa ja laaja. Terveillä aikuisilla koehenkilöillä ranolatsiinin osuus on noin 13 % plasman radioaktiivisuudesta [^{14}C]-ranolatsiinin oraalisesta 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Suuri määrä metaboliitteja on löydetty ihmisen plasmasta (47 metaboliittia), virtsasta (> 100 metaboliittia) ja ulosteesta (25 metaboliittia). Neljätoista ensikierron kulkureittiä on tunnistettu, niistä tärkeimmät ovat O-demetylaatio ja N-dealkylaatio. Ihmisen maksamikrosomeja käyttämällä tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että ranolatsiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n, mutta myös CYP2D6:n avulla. Kun annosteltiin 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa potilaille, joilla ei ole CYP2D6-aktiivisuutta (hitaat metaboloijat) AUC oli 62 % korkeampi kuin potilailla, joilla on metaboloitukykyinen CYP2D6 (nopeat metaboloijat). Vastaava ero oli 25 %, kun käytettiin annosta 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Erityisväestöt

Eri tekijöiden vaikutusta ranolatsiinin farmakokinetiikkaan arvioitiin farmakokineettisessä väestötutkimuksessa 928 angina pectoris -potilaalla ja terveellä koehenkilöllä.

Sukupuolen vaikutus: Sukupuolella ei ollut mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin.

Iäkkäät potilaat: Pelkällä iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin. Altistuminen ranolatsiinille saattaa iäkkäillä kuitenkin olla suurentunut munuaisten toiminnan ikään liittyvän alentumisen vuoksi.

Kehon paino: Altistuksen arvioitiin 40 kg painavilla henkilöillä olevan noin 1,4-kertaa suurempi kuin 70 kg painavilla henkilöillä.

Sydämen vajaatoiminta: NYHA:n III ja IV luokan sydämen vajaatoimintapotilailla arvioitiin olevan noin 1,3-kertaa suuremmat plasmapitoisuudet.

Munuaisten vajaatoiminta: Tutkimuksessa, jossa arvioitiin munuaisten toiminnan vaikutusta ranolatsiin farmakokinetiikkaan, ranolatsiin AUC oli lievää, kohtalaista ja vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä keskimäärin 1,7 - 2-kertaa korkeampi kuin henkilöillä, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Potilaskohtainen AUC:n vaihtelu oli suuri munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Metaboliittien AUC nousi munuaisten toiminnan vähentyessä. Yhden farmakologisesti aktiivin ranolatsiin metaboliitin AUC oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noussut 5-kertaisesti.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin, että ranolatsiin altistuminen oli 1,2-kertainen kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinin puhdistuma 40 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä (kreatiniinin puhdistuma 10–30 ml/min) arvioitiin olevan 1,3 – 1,8-kertaa suurempi altistuminen ranolatsiinille.

Dialyysin vaikutusta ranolatsiin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Maksan vajaatoiminta: Ranolatsiin farmakokinetiikkaa on arvioitu lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Ranolatsiin AUC ei muuttunut lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta se suureni 1,8-kertaiseksi kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla. QT-ajan pidentyminen oli suurempaa näillä potilailla.

Pediatriset potilaat: Ranolatsiin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu lapsiväestöllä (< 18-vuotiaat).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutukset, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita eläimillä esiintyi kliinistä altistusta vastaavilla tasoilla, olivat seuraavat: ranolatsiin käyttöön liittyi kouristuksia ja kuolemantapausten lisääntymistä rotilla ja koirilla, plasmapitoisuuksilla jotka olivat noin 3-kertaa suurempia kuin suurimmilla suositelluilla hoitoannoksilla aikaansaadut.

Krooniseen toksisuuteen liittyvät rotalla tehdyt tutkimukset osoittivat, että hoitoon liittyi lisämunuaisen muutoksia altistustasoilla, jotka olivat hieman korkeampia kuin kliinisillä potilailla tavatut tasot. Tämä vaikutus liittyy plasman kolesterolipitoisuuksien nousuun. Samanlaisia muutoksia ei ole tavattu ihmisellä. Ihmisellä ei havaittu mitään adrenokortikaaliseen akseliin kohdistuvaa vaikutusta.

Pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa käytetyt ranolatsiiniannokset olivat korkeintaan 50 mg/kg/vrk (150 mg/m²/vrk) hiirellä ja 150 mg/kg/vrk (900 mg/m²/vrk) rotalla, ei tavattu minkään kasvaintyyppin ilmaantuvuuden merkittävää lisääntymistä. Nämä annokset vastaavat 0,1- ja 0,8-kertaisia suositeltuja ihmisen suurempia annoksia, joka on 2 grammaa laskettuna mg/m²-perusteella, ja edustaa siedettyjä maksimiannoksia näillä lajeilla.

Ranolatsiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin suun kautta rotille niin, että saavutettiin ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen nähden urosrotilla 3,6-kertaiset ja naarasrotilla 6,6-kertaiset altistukset (AUC).

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia kanin sikiöihin, kun emoilla todettu ranolatsiinialtistus (AUC) plasmassa oli samansuuruinen kuin ihmisellä odotettu altistus. Rotilla ei havaittu vaikutusta sikiöihin, kun altistus

(AUC) emoilla oli 2-kertainen ihmisellä odotettuun altistukseen nähden, kun taas sikiöiden painon pienenemistä ja luunmuodostuksen vähenemistä havaittiin, kun altistus emoilla oli 7,5-kertainen ihmisillä saavutettuun altistukseen nähden. Poikasten lisääntyntä postnataalista kuolleisuutta ei havaittu, kun altistus imettävillä emoilla oli 1,3 kertaa suurempi kuin ihmisellä odotettu altistus, mutta altistuksen ollessa 3 kertaa suurempi lisääntyntä postnataalista kuolleisuutta havaittiin, ja samassa yhteydessä saatiin osoitusta ranolatsiinin erittymisestä maitoon rotilla. Vastasyntyneillä rotilla ei havaittu hättävää vaikutuksia altistuksilla, jotka vastasivat ihmisillä havaittuja altistuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kaikkien ranolatsiini-depottablettien sisältämät apuaineet:

Karnaubavaha
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Metakryylihapo-etyyliakrylaatti-kopolymeeri (1:1)
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumhydroksidi
Titaanidioksidi

375 mg:n tabletit sisältävät lisäksi seuraavia apuaineita:

Makrogoli
Polysorbaatti 80
Sininen #2/indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 5 vuotta
Pullo: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset, kukin läpipainolevy sisältää 15 tai 20 tablettia. Kukin pakkaus sisältää 2, 3 tai 5 läpipainolevyä (30, 60, tai 100 tablettia) tai yhden HDPE-pullon sisältäen 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/462/001 60 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/002 60 tablettia pullossa
EU/1/08/462/007 30 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/008 100 tablettia läpipainopakkauksessa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. heinäkuuta 2008
Uudistamispäivämäärä: 06 maaliskuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 500 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg ranolatsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Vaalean oranssin värinen soikea tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus 500.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ranexa on indisoitu liitännäishoitona vakaan tilan angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon aikuispotilailla, joiden tila ei ole riittävässä hallinnassa tai jotka eivät siedä angina pectoriksen ensisijaishoitoja (kuten beetasalpaajat ja/tai kalsiumantagonistit).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ranexa on saatavissa 375 mg:n, 500 mg:n, ja 750 mg:n depottabletteina.

Aikuiset: Ranexan suositeltu aloitusannos on 375 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos tulee 2–4 viikon kuluttua säätää 500 mg:aan annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa potilaan vasteen mukaan, ja säätää edelleen 750 mg:n suurimpaan suositeltuun annokseen annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla esiintyy hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (esim. heitehuimaus, pahoinvointi tai oksentelu), voi olla tarpeellista säätää Ranexa alaspäin 500 mg:aan tai 375 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna. Jos oireet eivät häviä annoksen pienentämisen jälkeen, hoito tulee lopettaa.

Samanaikaisesti annettava CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) estohoito: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita hoidetaan kohtalaisen vahvoilla CYP3A4-estäjillä (esim. diltiatseemi, flukonatsoli, erytromysiini) tai P-gp-estäjillä (esim. verapamiili, siklosporiini) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Vahvojen CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, jotka sairastavat lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma 30-80 ml/min) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2). Ranexa on vasta-aiheinen vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Ranexa on vasta-aiheinen kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Iäkkäät: Iäkkäillä potilailla annos tulee säätää varoen (ks. kohta 4.4). Iäkkäiden altistus ranolatsiinille saattaa olla suurentunut munuaistoiminnan ikään liittyvän heikentymisen vuoksi (ks. kohta 5.2). Haittavaikutuksia esiintyi useammin iäkkäillä (ks. kohta 4.8).

Alhainen paino: Haittavaikutuksia esiintyi enemmän potilailla, joilla oli alhainen paino (≤ 60 kg). Annos tulee säätää varoen pienipainoisilla potilailla (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF): Annosta tulee säätää varoen potilailla, jotka sairastavat kohtalaista tai vaikeaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III–IV) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ranexan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ranexa-tabletit tulee niellä kokonaisina eikä niitä saa murskata, rikkoa eikä pureskella. Ne voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteasiin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Luokan Ia (esim. kinidiini) tai luokan III (esim. dofetilidi, sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden samanaikainen annostelu amiodaronia lukuun ottamatta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ranolatsiinia määrätään tai sen annosta säädetään ylöspäin potilailla, joilla altistumisen lisääntyminen on odotettavissa.

- Kohtalaisen vahvojen CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).
- P-gp-estäjien samanaikainen annostelu (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).
- Lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- Lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 30-80 ml/min) (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Iäkkäät (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Potilaat, joiden paino on alhainen (≤ 60 kg) (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Kohtalaista tai vaikeaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat (NYHA-luokka III–IV) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Altistuksen odotetaan edelleen suurentuvan potilailla, joilla on näiden tekijöiden yhdistelmä.

Annosriippuvaisten haittavaikutusten esiintyminen on todennäköistä. Jos Ranexaa käytetään potilailla, joilla on monen tällaisen tekijän yhdistelmä, tulee haittavaikutuksia seurata usein, annosta pienentää ja hoito lopettaa, jos se on välttämätöntä.

Lisääntyneen altistumisen vaara, joka aiheuttaa haittavaikutuksia näissä eri alaryhmissä, on suurempi potilailla, joilta puuttuu CYP2D6-aktiivisuus (hitaat metaboloijat), kuin potilailla, joilla on normaali CYP2D6-aktiivisuus (nopeat metaboloijat) (ks. kohta 5.2). Yllä olevat varotoimet ovat tarpeen hitaasti metaboloivilla potilailla esiintyvän vaaran takia, ja varotoimia tarvitaan kun CYP2D6-status ei ole tiedossa. Varotoimien tarve on pienempi nopean CYP2D6-metabolian potilailla. Jos potilaan

CYP2D6-status on määritetty (esim. genotyypin avulla) tai jos etukäteen tiedetään potilaan olevan nopea metaboloija, Ranexaa voidaan näillä potilailla käyttää varoen, kun heillä on useiden yllä mainittujen riskien yhdistelmä.

QT-ajan pidentyminen: Ranolatsiini estää IKr-virtausta ja pidentää QTc-aikaa annoksesta riippuvaisella tavalla. Potilailta ja terveiltä vapaaehtoisilta saatujen yhdistettyjen tietojen väestöanalyysi osoitti, että plasmapitoisuuden ja QTc:n suhteen välisen jyrkkyyden arvioitiin olevan 2,4 millisekuntia per 1000 ng/ml, mikä vastaa noin 2–7 millisekunnin nousua kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavan ranolatsiinin 500–1000 mg plasmapitoisuusalueeseen nähden. Sen takia on noudatettava varovaisuutta, kun hoidetaan potilaita jotka ovat aikaisemmin sairastaneet synnynnäistä tai suvussa aiemmin esiintynyttä pitkän QT:n oireyhtymää, ja potilailla, joilla tiedetään olevan hankittu QT-ajan pidentyminen, sekä potilailla, joita on hoidettu QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä (ks. myös kohta 4.5).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset: Yhteiskäytön CYP3A4-induktorien kanssa odotetaan johtavan riittämättömään tehoon. Ranexaa ei tule käyttää CYP3A4-induktorilla annettavaa hoitoa (esim. rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma) saavilla potilailla (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten toiminta vähenee iän myötä ja sen takia on tärkeää tarkistaa munuaisten toiminta säännöllisin väliajoin ranolatsiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Natrium: tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ranolatsiiniin

CYP3A4:n tai P-gp:n estäjät: Ranolatsiini on sytokromi CYP3A4:n substraatti. CYP3A4-estäjät lisäävät ranolatsiinin plasmapitoisuuksia. Annosriippuvaisten haittavaikutusten mahdollisuus (esim. pahoinvointi, heitehuimaus) saattaa myös lisääntyä lisääntyneiden plasmapitoisuuksien myötä. Samanaikainen hoito 200 mg:lla ketokonatsolia kaksi kertaa vuorokaudessa nosti ranolatsiinin AUC:tä 3,0 – 3,9-kertaisesti ranolatsiinihoidon aikana. Ranolatsiinin yhdistäminen voimakkaisiin CYP3A4-estäjiin (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteaasin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Myös greippimehu on voimakas CYP3A4-estäjä.

Diltiatseemi (180–360 mg kerran vuorokaudessa), kohtalainen CYP3A4-estäjä, aiheuttaa ranolatsiinin keskimääräisten vakaan tilan pitoisuuksien annosriippuvaista 1,5 – 2,4-kertaista lisääntymistä. Ranexan huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita on hoidettu diltiatseemilla ja muilla kohtalaisen voimakkailla CYP3A4-estäjillä (esim. erytromysiini, flukonatsoli). Ranexan annoksen säätäminen alaspäin voi olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ranolatsiini on P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjät (esim. siklosporiini, verapamiili) nostavat ranolatsiinin plasmatasoja. Verapamiili (120 mg kolme kertaa vuorokaudessa) lisää ranolatsiinin vakaan tilan pitoisuuksia 2,2-kertaisesti. Ranexan annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita on hoidettu P-gp:n estäjillä. Ranexan annoksen säätäminen alaspäin voi olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

CYP3A4:n induktorit: Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) vähentää ranolatsiinin vakaan tilan pitoisuuksia noin 95 %. Ranexa-hoidon aloittamista tulee välttää sinä aikana, kun annostellaan CYP3A4:n induktoreja (esim. rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma) (ks. kohta 4.4).

CYP2D6-estäjät: Ranolatsiini metaboloituu osittain CYP2D6:n kautta; sen takia tämän entsyymin estäjät saattavat lisätä ranolatsiinin plasmapitoisuuksia. Voimakas CYP2D6-estäjä paroksetiini annoksella 20 mg vuorokaudessa lisäsi ranolatsiinin vakaan tason plasmapitoisuuksia keskimäärin 1,2-

kertaisesti kun sitä annosteltiin 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen. Kaksi kertaa vuorokaudessa annostellulla 500 mg annostasolla voimakkaan CYP2D6:n estäjän samanaikainen annostelu voi aiheuttaa noin 62-prosenttista nousua ranolatsiinin AUC:ssa.

Ranolatsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Ranolatsiini on P-gp:n kohtalaisen voimakas tai voimakas estäjä ja CYP3A4:n lievä estäjä ja se saattaa lisätä P-gp:n tai CYP3A4:n substraattien plasmapitoisuuksia. P-gp:n avulla tapahtuva lääkkeiden jakaantuminen kudoksiin saattaa lisääntyä.

Herkkien CYP3A4-substraattien (esim. simvastatiinin, lovastatiinin) ja CYP3A4-substraattien, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi), annosta saattaa olla tarpeen säätää, koska Ranexa saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta plasmassa.

Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että ranolatsiini on CYP2D6:n lievä estäjä. Ranexa 750 mg -tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa suurensi metoprololipitoisuuden plasmassa 1,8-kertaiseksi. Metoprololille tai muille CYP2D6:n substraateille altistuminen (esim. propafenoni ja flekainidi tai vähäisemmässä määrin trisykliset masennuslääkkeet ja psykoosilääkkeet) saattaa siksi lisääntyä samanaikaisen annostelun yhteydessä Ranexan kanssa, ja näiden lääkevalmisteiden annoksia saattaa olla tarpeellista pienentää.

CYP2B6:n inhibition mahdollisuutta ei ole arvioitu. Varovaisuutta suositellaan CYP2B6:n substraattien (esim. bupropioni, efavirentsi, siklofosfamidi) samanaikaisen annostelun aikana.

Digoksiini: Plasman digoksiinipitoisuuksien keskimääräistä 1,5-kertaista nousua on raportoitu kun Ranexaa on annosteltu samanaikaisesti digoksiinin kanssa. Digoksiinitasoja tulee sen vuoksi tarkkailla Ranexa-hoidon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen.

Simvastatiini: Simvastatiinin metabolia ja puhdistuma ovat erittäin riippuvaisia CYP3A4:sta. Ranexan 1000 mg:n annokset kaksi kertaa vuorokaudessa suurensivat simvastatiinilaktonin ja simvastatiinihapon pitoisuuden plasmassa noin kaksinkertaiseksi. Suuriin simvastatiiniannoksiin on liittynyt rabdomyolyyysiä, ja rabdomyolyyysitapauksia on havaittu markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä Ranexaa ja simvastatiinia saaneilla potilailla. Ranexaa minkä tahansa suuruisina annoksina käyttävien potilaiden simvastatiiniannos on rajoitettava 20 mg:aan kerran päivässä.

Atorvastatiini: Ranexa 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suurensi kerran vuorokaudessa otetun 80 mg:n atorvastatiiniannoksen C_{max} -arvon 1,4-kertaiseksi ja AUC:n 1,3-kertaiseksi ja muutti atorvastatiinin metaboliittien C_{max} - ja AUC-arvoa alle 35 %. Ranexa-hoidon aikana saattaa olla syytä harkita atorvastatiiniannoksen pienentämistä ja asianmukaista kliinistä seurantaa.

Muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien statiinien (esim. lovastatiinin) annoksen pienentämistä saattaa olla syytä harkita Ranexa-hoidon aikana.

Takrolimuusi, siklosporiini, sirolimuusi, everolimuusi: CYP3A4-substraatin takrolimuusin pitoisuuden plasmassa on havaittu suurentuneen ranolatsiinin annon jälkeen. Takrolimuusin pitoisuutta veressä suositellaan seuraamaan, jos Ranexaa ja takrolimuusia käytetään samanaikaisesti, ja takrolimuusin annostusta on tällöin säädettävä vastaavasti. Samaa suositellaan myös, jos potilas käyttää muita CYP3A4-substraatteja, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. siklosporiini, sirolimuusi, everolimuusi).

Orgaanisen kationin kuljettaja 2:n (OCT2) kuljettamat lääkkeet: Metformiinaltistus (1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) plasmassa suureni tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla 1,4-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin 500 mg:n RANEXA-annos kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 1,8-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin 1000 mg:n RANEXA-annos kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaikutus altistukseen muille OCT2:n substraateille, pindololi ja varenikliini mukaan lukien näihin kuitenkin rajoittumatta, saattaa olla samankaltainen.

Teoriassa on olemassa vaara, että ranolatsiinin samanaikainen annostelu muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, saattaa aiheuttaa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen ja lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden mahdollista vaaraa. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. tietyt antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini), tietyt rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, prokainamidi), erytromysiini ja trisykliset masennuslääkkeet (esim. imipramiini, doksepiini, amitriptyliini).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus: On vain vähän tietoa ranolatsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittivat toksisuutta alkioille (ks. Kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Ranexaa ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys: Ei tiedetä, erittykö ranolatsiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet ranolatsiinin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kappale 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Ranexaa ei pitäisi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys: Eläimillä tehdyissä reproduktiotutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ranolatsiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Ranexan vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ranexa voi aiheuttaa heitehuimausta, näön hämärtymistä, kahtena näkemistä, sekavuustiloja, koordinaation poikkeavuutta ja aistiharhoja (ks. kohta 4.8), ja se saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ranexaa saavilla potilailla esiintyvät haittavaikutukset ovat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia ja ne kehittyvät usein ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana. Näitä on raportoitu faasin III kliinisessä kehitysohjelmassa, jossa oli mukana kaikkiaan 1 030 kroonista angina pectorista sairastavaa Ranexa-hoitoa saavaa potilasta.

Haittavaikutukset, joiden ajatellaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla elinjärjestelmän, elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen yleisyyden mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, vähentynyt ruokahalu, dehydraatio.

Harvinainen: hyponatremia.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: ahdistus, unettomuus, sekavuustila, aistiharhat.

Harvinainen: desorientaatio.

Hermosto

Yleinen: heitehuimaus, päänsärky.

Melko harvinainen: letargia, synkopee, hypestesia, uneliaisuus, vapina, posturaalinen heitehuimaus, parestesiat.

Harvinainen: amnesia, alhainen tajunnan taso, tajunnan menetys, koordinaation poikkeavuudet, kävelyn häiriöt, parosmia.

Tuntematon: myoklonus.

Silmät

Melko harvinainen: näön hämärtyminen, näköhäiriö, kahtena näkeminen.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: huimaus, tinnitus.

Harvinainen: kuulon heikkeneminen

Verisuonisto

Melko harvinainen: kuumat aallot, hypotensio.

Harvinainen: perifeerinen kylmyys, ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: dyspnea, yskä, nenäverenvuoto.

Harvinainen: puristava tunne nielussa

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ummetus, oksentelu, pahoinvointi.

Melko harvinainen: vatsakipu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, mahavaivat.

Harvinainen: haimatulehdus, erosiivinen pohjukaisuuolitulehdus, suuhun liittyvä hypestesias.

Iho ja ihonalainen kudokse

Melko harvinainen: pruritus, liiallinen hikoilu.

Harvinainen: angioedeema, allerginen dermatiitti, nokkosihottuma, kylmä hiki, ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: raajoissa tuntuva kipu, lihaskrampit, nivelturvotus, lihasheikkous.

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: dysuria, hematuria, kromaturia.

Harvinainen: akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsaumpi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen: erektiohäiriö.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: astenia

Melko harvinainen: väsymys, perifeerinen ödeema.

Tutkimukset

Melko harvinainen: veren kreatiniinipitoisuuden nousu, veren ureapitoisuuden nousu, pidentynyt QTc-aika, verihitale- tai valkosolutaso nouse, painon lasku.

Harvinainen: maksaentsyymitaso nouse

Haittavaikutusprofiili oli yleensä samankaltainen kuin MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksessa. Tässä pitkäkestoisessa tutkimuksessa raportoitiin myös akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, jonka esiintyvyys oli alle 1 % sekä lumelääkettä että ranolatsiinia saavilla potilailla.

Suoritettut tutkimukset potilailla, joilla haittavaikutusriskin voidaan katsoa olevan suurentunut, kun hoitoa annetaan muilla angina pectorikseen käytetyillä lääkevalmisteilla, esim. diabetespotilaat, potilaat jotka sairastavat I ja II luokan sydämen vajaatoimintaa tai obstruktiivista hengitystiesairautta, vahvistivat että nämä sairaudet eivät liittyneet kliinisesti merkitsevään haittavaikutusten esiintymisen lisääntymiseen.

Haittatapahtumien lisääntymistä havaittiin ranolatsiinia saaneilla potilailla RIVER-PCI-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), jossa potilaille, joilla ilmeni epätäydellinen revaskularisaatio perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) jälkeen, annettiin enintään 1 000 mg ranolatsiinia tai lumelääkettä kaksi kertaa vuorokaudessa noin 70 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa kongesttiivista sydämen

vajaatoimintaa raportoitiin enemmän ranolatsiiniryhmässä (2,2 % vs. 1,0 % lumelääke). Myös ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä esiintyi useammin ranolatsiinia 1 000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla (1,0 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (0,2 %). Aivohalvauksen ilmaantuvuus oli kuitenkin samanlainen eri hoitoryhmissä (ranolatsiini 1,7 % vs. lumelääke 1,5 %).

lääkät, munuaisten vajaatoiminta ja alhainen paino: Haittavaikutuksia esiintyi yleensä yleisemmin iäkkäillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla; näillä alaryhmillä todetut haittavaikutustyyppit olivat kuitenkin samankaltaisia kuin yleisesti havaitut haittavaikutukset. Yleisimmin raportoitujen tapausten joukossa seuraavia esiintyi Ranexan yhteydessä useammin (lumelääkekorjattu) iäkkäillä (≥ 75 -vuotiaat) kuin nuoremmilla potilailla (< 75 -vuotiaat): ummetus (8 % vs. 5 %), pahoinvointi (6 % vs. 3 %), hypotensio (5 % vs. 1 %) ja oksentelu (4 % vs. 1 %).

Kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kreatiniinin puhdistuma ≥ 30 -80 ml/min) verrattiin normaalin munuaistoiminnan omaaviin potilaisiin (kreatiniinin puhdistuma > 80 ml/min), yleisimmin raportoidut tapahtumat ja niiden lumelääkekorjatut lasketut yleisyydet olivat: ummetus (8 % vs. 4 %), heitehuimaus (7 % vs. 5 %) ja pahoinvointi (4 % vs. 2 %).

Pienipainoisilla potilailla (≤ 60 kg) raportoidut haittavaikutukset olivat yleensä tyypiltään ja yleisyydeltään samankaltaisia kuin potilailla, jotka painoivat enemmän (> 60 kg); seuraavat lumelääkekorjatut haittavaikutukset olivat kuitenkin yleisempiä potilailla, jotka painoivat vähän kuin painavilla potilailla: pahoinvointi (14 % vs. 2 %), oksentelu (6 % vs. 1 %) ja hypotensio (4 % vs. 2 %).

Laboratoriolöydökset: Seerumin kreatiniinin tasojen pieniä, kliinisesti merkityksettömiä, palautuvia nousuja on todettu terveillä vapaaehtoisilla ja Ranexa-hoitoa saaneilla potilailla. Näihin löydöksiin ei liittynyt mitään munuaistoksisuutta. Munuaistoiminnan tutkimus terveillä vapaaehtoisilla osoitti kreatiniinin puhdistuman alenevan ilman muutosta glomerulusfiltraatiossa, mikä on merkki siitä, että kreatiniinin erittyminen on estynyt munuaistiehyissä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kun tutkittiin suuren annoksen siedettävyyttä angina pectoris -potilailla, yleistyivät heitehuimaus, pahoinvointi ja oksentelu annosriippuvaisesti. Näiden haittavaikutusten lisäksi todettiin yhdessä terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä laskimonsisäistä yliannostusta koskevassa tutkimuksessa kaksoiskuvia, väsymystä ja pyörtymistä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huolellisesti, ja hänelle tulee antaa oireenmukaista hoitoa.

Noin 62 % ranolatsiinista sitoutuu plasman proteiineihin, ja täydellisen puhdistuman aikaansaaminen hemodialyysin avulla on sen vuoksi epätodennäköistä.

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtaneita tahallisia yliannostustapauksia, joissa Ranexaa on käytetty yksinään tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: C01EB18

Vaikutusmekanismi: Ranolatsiinin toimintamekanismia ei juuri tunneta. Ranolatsiinilla saattaa olla

joitakin vaikutuksia angina pectorikseen, sillä se estää myöhäistä natriumvirtaa sydämen soluissa. Tämä vähentää solunsisäistä keräytymistä ja siten se myös vähentää solunsisäistä kalsiumin ylikuormitusta. Vähentämällä myöhäistä natriumvirtaa ranolatsiinin katsotaan laskevan tätä solunsisäistä ionien epätasapainotilaa iskemian aikana. Tämän solun kalsiumin ylikuormituksen vähenemisen odotetaan parantavan sydänlihaksen relaksaatiota ja siten myös vähentävän vasemman kammion diastolista jäykkyyttä. Kliinistä näyttöä siitä, että ranolatsiini estää myöhäistä natriumvirtaa, näkyy QTc-ajan merkitsevässä lyhentymisessä ja diastolisen relaksaation parantumisessa avoimessa tutkimuksessa, joka tehtiin viidellä pitkän QT-oireyhtymän potilaalla (LQT3:lla oli SCN5A ΔKPQ - geenimutaatio).

Nämä vaikutukset eivät ole riippuvaisia muutoksista sydämen sykkeestä, verenpaineesta eivätkä verisuonten laajentumisesta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hemodynamiikka: Keskimääräisen sydämensykkeen (< 2 lyöntiä minuutissa) ja keskimääräisen systolisen verenpaineen (< 3 mm Hg) vähäistä laskua todettiin potilailla, jotka kontrolloiduissa tutkimuksissa saivat ranolatsiinihoitoa joko pelkästään tai yhdistelmähoitona muiden angina pectoriksen hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Elektrokardiografiset vaikutukset: Annokseen ja plasmapitoisuuteen liittyvää QTc-ajan pidentymistä (noin 6 millisekuntia annoksella 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), T-aallon amplitudin pienenemistä ja joissakin tapauksissa pykäläisiä T-aaltoja on todettu Ranexa-hoitoa saaneilla potilailla. Näiden pinta-EKG:ssa esiintyvien ranolatsiinin vaikutusten uskotaan johtuvan nopeasti korjautuvan kaliumvirran estymisestä, mikä pidentää ventrikulaarista aktiopotentiaalia, ja myöhäisen natriumvirran estymisestä, mikä lyhentää ventrikulaarista aktiopotentiaalia. Väestöanalyysi 1 308 potilaan ja terveen vapaaehtoisen yhdistetyistä tiedoista osoitti QTc:n keskimääräistä nousua lähtötasosta 2,4 millisekunnilla per 1000 ng/ml ranolatsiinin plasmapitoisuudessa. Tämä arvo on yhdenmukainen keskeisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen kanssa, joissa 500 mg ja 750 mg kahdesti vuorokaudessa annostelun keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta QTcF (Fridericia-korjaus) olivat vastaavasti 1,9 ja 4,9 millisekuntia. Nousun jyrkkyys on suurempi kliinisesti merkitsevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Laajassa vaikutustutkimuksessa (MERLIN-TIMI 36), joka tehtiin 6 560:lla akuuttia koronaarisyndroomaa (ACS) sairastavalla UA/NSTEMI-potilaalla (potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-nousuja), ei Ranexan ja lumelääkkeen välillä kaikki riskit huomioon otettuna ollut ero yleisessä kuolemanvaarassa (suhteellinen riski, ranolatsiini:lumelääke 0,99), äkillisen sydänkuoleman riskissä (suhteellinen riski, ranolatsiini:lumelääke 0,87) tai symptomaattisten dokumentoitujen rytmihäiriöiden yleisyydessä (3,0 % vs. 3,1 %).

Mitään proarytmisiä vaikutuksia ei todettu Ranexa-hoitoa saaneella 3 162 potilaalla MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksessa suoritetun 7 vuorokautta kestäneen Holter-tutkimuksen perusteella. Ranexa-hoitoa saaneilla (80 %) oli merkitsevästi vähemmän rytmihäiriöitä kuin lumelääkettä saaneilla (87 %), ≥ 8 lyönnin kammiotakykardia mukaan luettuna (5 % vs. 8 %).

Kliininen teho ja turvallisuus: Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet Ranexan tehokkuuden ja turvallisuuden kroonista angina pectorista sairastavilla potilailla, joko yksistään käytettynä tai kun muista angina pectoris -lääkkeistä saatava hyöty ei ollut paras mahdollinen.

Keskeisessä tutkimuksessa CARISA:ssa Ranexa lisättiin hoitoon, joka koostui 50 mg kerran vuorokaudessa annettavasta atenololista, 5 mg kerran vuorokaudessa annettavasta amlodipinista tai 180 mg kerran vuorokaudessa annettavasta diltiatseemista. Kaikkiaan 823 potilasta (23 % naisia) randomoitiin saamaan 12 viikon hoitokuuri Ranexaa 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä. Liitännäishoitona käytettynä Ranexa osoitti lumelääkettä parempaa tehokkuutta rasisitusajan alimpien arvojen pidentymiseen 12 viikon kohdalla kummallakin tutkitulla annoksella. Rasisituksen kestossa ei kuitenkaan ollut mitään eroa näiden kahden annoksen välillä (24 sekuntia lumelääkkeeseen verrattuna; $p \leq 0,03$).

Ranexa aikaansai merkitsevää viikoittaista angina pectoris -kohtausten lukumäärän ja lyhytvaikutteisen nitroglyseriinin kulutuksen laskua lumelääkkeeseen verrattuna. Hoidon aikana ei kehittynyt sietokykyä ranolatsiinille, eikä angina pectoris -kohtausten lisääntymistä (poisjätövaikutusta) havaittu äkillisen lopettamisen jälkeen. Räsituksen keston paraneminen naisilla oli noin 33 % miehillä todetusta paranemisen tasosta annostasolla 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Angina pectoris -kohtausten yleisyys ja nitroglyseriinin kulutus vähenivät kuitenkin sekä miehillä että naisilla samalla tavalla. Annosriippuvaisten haittavaikutusten ja kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltujen 750 mg ja 1000 mg annosten samankaltaisen tehokkuuden vuoksi suurimpana annoksena suositellaan 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Toisessa, ERICA-nimisessä tutkimuksessa Ranexa lisättiin amlodipiinia 10 mg kerran vuorokaudessa saavien hoitoon (suurin suositeltu annos). Kaikkiaan 565 potilasta randomoitiin saamaan 1 viikon ajan Ranexan aloitusannos 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä, ja sen jälkeen 6 viikon hoitokuuri 1000 mg Ranexaa kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä sekä samanaikaisena hoitona lisäksi 10 mg amlodipiinia kerran vuorokaudessa. Lisäksi 45 % tutkimusväestöstä sai myös pitkävaikutteisia nitraatteja. Ranexa aikaansai merkitsevää laskua angina pectoris -kohtausten viikoittaisessa lukumäärässä ($p = 0,028$) ja lyhytvaikutteisen nitroglyseriinin kulutuksessa ($p = 0,014$) lumelääkkeeseen verrattuna. Sekä angina pectoris -kohtausten että käytettyjen nitroglyseriinitablettien keskimääräinen lukumäärä aleni noin yhdellä viikossa.

Pääasiallisessa sopivaa annosta selvittäneessä MARISA-tutkimuksessa ranolatsiinia käytettiin ainoana lääkkeenä. Kaikkiaan 191 potilasta randomoitiin saamaan Ranexa-hoitoa annoksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, sekä vastaavasti lumelääkettä, kutakin 1 viikon ajan vaihtovuoroisessa kokeessa. Ranexa oli merkitsevästi parempi lumelääkkeeseen verrattuna kun verrattiin räsitusajan pitenemistä, aikaa joka kului räsitusrintakipuun ja 1 mm ST-segmentin alenemaan kaikilla tutkituilla annoksilla, ja samalla todettiin selvä annosvaste-suhde. Räsituskeston piteneminen oli tilastollisesti merkitsevää lumelääkkeeseen verrattuna kaikkien kolmen ranolatsiiniannoksen kohdalla 24 sekunnista annosteltaessa 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 46 sekuntiin annosteltaessa 1500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mikä osoittaa annokseen liittyvää vastetta. Tässä tutkimuksessa räsituksen kesto oli pisin 1500 mg:n ryhmässä; haittavaikutuksissa oli kuitenkin suhteetonta lisääntymistä, eikä 1500 mg:n annosta enää tutkittu sen pidempään.

Laajassa vaikutustutkimuksessa (MERLIN-TIMI 36-tutkimus) 6 560 UA/NSTEMI ACS-potilaalla ei havaittu eroa kokonaiskuolleisuuden riskissä (suhteellinen riski ranolatsiini:lumelääke 0,99), äkillisen sydänkuoleman riskissä (suhteellinen riski ranolatsiini:lumelääke 0,87), eikä symptomaattisten dokumentoitujen rytmihäiriöiden yleisyydessä (3,0 % vs. 3,1 %) Ranexan ja lumelääkkeen välillä, kun Ranexa lisättiin tavanomaiseen lääkehoitoon (ml. beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, nitraatit, verihäntätoimintaa estävät, lipidejä laskevat lääkkeet ja ACE-estäjät). Noin puolella MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksen potilaista oli aikaisemmin ollut angina pectoris. Tulokset osoittivat, että räsituskesto piteni 31 sekuntia ranolatsiinipotilailla lumelääkepotilaisiin verrattuna ($p = 0,002$). Seattle Angina -kyselytutkimus osoitti lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna merkitseviä vaikutuksia usealla alueella, ml. angina pectoriksen yleisyydessä ($p < 0,001$).

Vain pieni määrä muita kuin valkoihoisia otettiin mukaan kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin; tehosta ja turvallisuudesta näillä ei sen vuoksi voida tehdä johtopäätöksiä.

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun ja tapahtumapohjaiseen vaiheen 3 tutkimukseen (RIVER-PCI) osallistui 2 604 vähintään 18-vuotiasta potilasta, joilla oli ilmennyt pitkäaikaista räsitusrintakipua ja perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) jälkeinen epätäydellinen revaskularisaatio. Potilaiden lääkeannos suurennettiin asteittain 1 000 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (annos ei ole hyväksytty nykyisessä valmisteyhteenvedossa). Ensisijaisessa yhdistelmäpääteuuttujassa (aika ensimmäiseen iskemiasta johtuvaan revaskularisaatioon tai aika iskemiasta johtuvaan sairaalahoitoon ilman revaskularisaatiota) ei havaittu merkitsevää eroa ranolatsiiniryhmässä (26,2 %) verrattuna lumeryhmään (28,3 %), riskisuhde 0,95, 95 %:n luottamusväli 0,82-1,10, $p = 0,48$. Mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden, kardiovaskulaarisen kuoleman tai merkittävän kardiovaskulaarisen

haittataapahtuman (MACE) sekä sairaalahoitoon johtavan sydämen vajaatoiminnan riskit olivat samankaltaisia eri hoitoryhmissä, kun tarkastellaan koko tutkimuspopulaatiota. MACE-tapahtumia raportoitiin kuitenkin useammin vähintään 75-vuotiailla ranolatsiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin (17,0 % vs. 11,3 %). Lisäksi mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus kasvoi lukumääräisesti vähintään 75-vuotiailla potilailla (9,2 % vs. 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annostellun Ranexan jälkeen plasman huippupitoisuudet (C_{max}) ovat tyypillisesti havaittavissa 2-6 tunnin kuluessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa vakaa tilaa saavutetaan yleensä 3 vuorokauden kuluessa.

Imeytyminen: Ranolatsiinin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo heti lääkeainetta vapauttavien ranolatsiini-tablettien oraalisen annostelun jälkeen oli 35–50 %, ja se vaihteli suuresti potilaiden välillä. Ranexaaltistus lisääntyy enemmän kuin annosta vastaavasti. Vakaan tilan AUC:ssa tapahtui 2,5-3-kertainen nousu kun annosta lisättiin 500 mg:sta 1000 mg:aan annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa vakaa tilan C_{max} keskiarvo oli noin 1770 (SD 1040) ng/ml ja vakaan tilan AUC₀₋₁₂ keskiarvo oli 13,700 (SD 8290) ng x h/ml kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 500 mg:n annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta ranolatsiinin imeytymisnopeuteen – eikä imeytymisen määrään.

Jakautuminen: Noin 62 % ranolatsiinista on sitoutunut plasman proteiineihin, pääasiassa happaman alfa-1-glykoproteiiniin ja heikosti albumiiniin. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden (V_{ss}) keskiarvo on noin 180 litraa.

Eliminaatio: Ranolatsiini eliminoituu pääasiallisesti metaboloitumalla. Alle 5 % annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan ja ulosteisiin. Oraalisen, terveille vapaaehtoisille annetun 500 mg:n [¹⁴C]-ranolatsiinin kerta-annoksen jälkeen 73 % radioaktiivisuudesta löytyi virtsasta ja 25 % ulosteesta.

Ranolatsiinin puhdistuma on annosriippuvaista ja se vähenee annosta nostettaessa. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Lopullinen puoliintumisaika vakaassa tilassa ranolatsiinin oraalisen annostelun jälkeen on noin 7 tuntia, mikä johtuu imeytymisnopeuden rajoittamasta eliminaatiosta.

Biotransformaatio: Ranolatsiinin metabolia on nopeaa ja laaja. Terveillä aikuisilla koehenkilöillä ranolatsiinin osuus on noin 13 % plasman radioaktiivisuudesta [¹⁴C]-ranolatsiinin oraalisen 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Suuri määrä metaboliitteja on löydetty ihmisen plasmasta (47 metaboliittia), virtsasta (> 100 metaboliittia) ja ulosteesta (25 metaboliittia). Neljätoista ensikierron kulkureittiä on tunnistettu, niistä tärkeimmät ovat O-demetylaatio ja N-dealkylaatio. Ihmisen maksamikrosomeja käyttämällä tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että ranolatsiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n, mutta myös CYP2D6:n avulla. Kun annosteltiin 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa potilaille, joilla ei ole CYP2D6-aktiivisuutta (hitaat metaboloijat) AUC oli 62 % korkeampi kuin potilailla, joilla on metaboloitukykyinen CYP2D6 (nopeat metaboloijat). Vastaava ero oli 25 %, kun käytettiin annosta 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Erityisväestöt

Eri tekijöiden vaikutusta ranolatsiinin farmakokinetiikkaan arvioitiin farmakokineettisessä väestötutkimuksessa 928 angina pectoris -potilaalla ja terveellä koehenkilöllä.

Sukupuolen vaikutus: Sukupuolella ei ollut mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin.

Iäkkäät potilaat: Pelkällä iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin. Altistuminen ranolatsiinille saattaa iäkkäillä kuitenkin olla suurentunut munuaisten

toiminnan ikään liittyvän alentumisen vuoksi.

Kehon paino: Altistuksen arvioitiin 40 kg painavilla henkilöillä olevan noin 1,4-kertaa suurempi kuin 70 kg painavilla henkilöillä.

Sydämen vajaatoiminta: NYHA:n III ja IV luokan sydämen vajaatoimintapotilailla arvioitiin olevan noin 1,3-kertaa suuremmat plasmapitoisuudet.

Munuaisten vajaatoiminta: Tutkimuksessa, jossa arvioitiin munuaisten toiminnan vaikutusta ranolatsiin farmakokinetiikkaan, ranolatsiin AUC oli lievää, kohtalaista ja vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä keskimäärin 1,7 - 2-kertaa korkeampi kuin henkilöillä, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Potilaskohtainen AUC:n vaihtelu oli suuri munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Metaboliittien AUC nousi munuaisten toiminnan vähentyessä. Yhden farmakologisesti aktiivin ranolatsiin metaboliitin AUC oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noussut 5-kertaisesti.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin, että ranolatsiin altistuminen oli 1,2-kertainen kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinin puhdistuma 40 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä (kreatiniinin puhdistuma 10–30 ml/min) arvioitiin olevan 1,3 – 1,8-kertaa suurempi altistuminen ranolatsiinille.

Dialyysin vaikutusta ranolatsiin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

Maksan vajaatoiminta: Ranolatsiin farmakokinetiikkaa on arvioitu lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Ranolatsiin AUC ei muuttunut lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta se suureni 1,8-kertaiseksi kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla. QT-ajan pidentyminen oli suurempaa näillä potilailla.

Pediatriset potilaat: Ranolatsiin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu lapsiväestöllä (< 18-vuotiaat).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutukset, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita eläimillä esiintyi kliinistä altistusta vastaavilla tasoilla, olivat seuraavat: ranolatsiin käyttöön liittyi kouristuksia ja kuolemantapausten lisääntymistä rotilla ja koirilla, plasmapitoisuuksilla jotka olivat noin 3-kertaa suurempia kuin suurimmilla suositelluilla hoitoannoksilla aikaansaadut.

Krooniseen toksisuuteen liittyvät rotalla tehdyt tutkimukset osoittivat, että hoitoon liittyi lisämunuaisen muutoksia altistustasoilla, jotka olivat hieman korkeampia kuin kliinisillä potilailla tavatut tasot. Tämä vaikutus liittyy plasman kolesterolipitoisuuksien nousuun. Samanlaisia muutoksia ei ole tavattu ihmisellä. Ihmisellä ei havaittu mitään adrenokortikaaliseen akseliin kohdistuvaa vaikutusta.

Pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa käytetyt ranolatsiiniannokset olivat korkeintaan 50 mg/kg/vrk (150 mg/m²/vrk) hiirellä ja 150 mg/kg/vrk (900 mg/m²/vrk) rotalla, ei tavattu minkään kasvaintyyppin ilmaantuvuuden merkittävää lisääntymistä. Nämä annokset vastaavat 0,1- ja 0,8-kertaisia suositeltuja ihmisen suurempia annoksia, joka on 2 grammaa laskettuna mg/m²-perusteella, ja edustaa siedettyjä maksimiannoksia näillä lajeilla.

Ranolatsiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin suun kautta rotille niin, että saavutettiin ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen nähden urosrotilla 3,6-kertaiset ja naarasrotilla 6,6-kertaiset altistukset (AUC).

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia kanin sikiöihin, kun emoilla todettu ranolatsiinialtistus (AUC) plasmassa oli samansuuruinen kuin

ihmisellä odotettu altistus. Rotilla ei havaittu vaikutusta sikiöihin, kun altistus (AUC) emoilla oli 2-kertainen ihmisellä odotettuun altistukseen nähden, kun taas sikiöiden painon pienenemistä ja luunmuodostuksen vähenemistä havaittiin, kun altistus emoilla oli 7,5-kertainen ihmisillä saavutettuun altistukseen nähden. Poikasten lisääntyntä postnataalista kuolleisuutta ei havaittu, kun altistus imettäville emoilla oli 1,3 kertaa suurempi kuin ihmisellä odotettu altistus, mutta altistuksen ollessa 3 kertaa suurempi lisääntyntä postnataalista kuolleisuutta havaittiin, ja samassa yhteydessä saatiin osoitusta ranolatsiinin erittymisestä maitoon rotilla. Vastasyntyneillä rotilla ei havaittu haittavaikutuksia altistuksilla, jotka vastasivat ihmisillä havaittuja altistuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kaikkien ranolatsiini-depottablettien sisältämät apuaineet:

Karnaubavaha
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Metakryylihapo-etyyliakrylaatti-kopolymeeri (1:1)
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumhydroksidi
Titaanidioksidi

500 mg:n tabletit sisältävät lisäksi seuraavia apuaineita:

Makrogoli
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, punainen (E172)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 5 vuotta
Pullo: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset, kukin läpipainolevy sisältää 15 tai 20 tablettia. Kukin pakkaus sisältää 2, 3 tai 5 läpipainolevyä (30, 60, tai 100 tablettia) tai yhden HDPE-pullon sisältäen 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/462/003 60 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/004 60 tablettia pullossa
EU/1/08/462/009 30 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/010 100 tablettia läpipainopakkauksessa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. heinäkuuta 2008
Uudistamispäivämäärä: 06 maaliskuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 750 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 750 mg ranolatsiinia.

Apuaineet: yksi tabletti sisältää 0,04 mg atsoväriainetta E102 ja 12,0 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Vaalean vihreä soikea tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus 750.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ranexa on indisoitu liitännäishoitona vakaan tilan angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon aikuispotilailla, joiden tila ei ole riittävässä hallinnassa tai jotka eivät siedä angina pectoriksen ensisijaisihoitoja (kuten beetasalpaajat ja/tai kalsiumantagonistit).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ranexa on saatavissa 375 mg:n, 500 mg:n, ja 750 mg:n depottabletteina.

Aikuiset: Ranexan suositeltu aloitusannos on 375 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos tulee 2–4 viikon kuluttua säätää 500 mg:aan annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa potilaan vasteen mukaan, ja säätää edelleen 750 mg:n suurimpaan suositeltuun annokseen annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla esiintyy hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (esim. heitehuimaus, pahoinvointi tai oksentelu), voi olla tarpeellista säätää Ranexa alaspäin 500 mg:aan tai 375 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna. Jos oireet eivät häviä annoksen pienentämisen jälkeen, hoito tulee lopettaa.

Samanaikaisesti annettava CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) estohoito: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita hoidetaan kohtalaisen vahvoilla CYP3A4-estäjillä (esim. diltiatseemi, flukonatsoli, erytromysiini) tai P-gp-estäjillä (esim. verapamiili, siklosporiini) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Vahvojen CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, jotka sairastavat lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma 30-80 ml/min) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2). Ranexa on vasta-aiheinen vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Annoksen huolellista säätämistä suositellaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Ranexa on vasta-aiheinen kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Iäkkäät: Iäkkäillä potilailla annos tulee säätää varoen (ks. kohta 4.4). Iäkkäiden altistus ranolatsiinille saattaa olla suurentunut munuaistoiminnan ikään liittyvän heikentymisen vuoksi (ks. kohta 5.2). Haittavaikutuksia esiintyi useammin iäkkäillä (ks. kohta 4.8).

Alhainen paino: Haittavaikutuksia esiintyi enemmän potilailla, joilla oli alhainen paino (≤ 60 kg). Annos tulee säätää varoen pienipainoisilla potilailla (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF): Annosta tulee säätää varoen potilailla, jotka sairastavat kohtalaista tai vaikeaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III–IV) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ranexan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ranexa-tabletit tulee niellä kokonaisina eikä niitä saa murskata, rikkoa eikä pureskella. Ne voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteasasin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Luokan Ia (esim. kinidiini) tai luokan III (esim. dofetilidi, sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden samanaikainen annostelu amiodaronia lukuun ottamatta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ranolatsiinia määrätään tai sen annosta säädetään ylöspäin potilailla, joilla altistumisen lisääntyminen on odotettavissa.

- Kohtalaisen vahvojen CYP3A4-estäjien samanaikainen annostelu (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).
- P-gp-estäjien samanaikainen annostelu (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).
- Lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- Lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 30–80 ml/min) (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Iäkkäät (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Potilaat, joiden paino on alhainen (≤ 60 kg) (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).
- Kohtalaista tai vaikeaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat (NYHA-luokka III–IV) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Altistuksen odotetaan edelleen suurentuvan potilailla, joilla on näiden tekijöiden yhdistelmä.

Annosriippuvaisten haittavaikutusten esiintyminen on todennäköistä. Jos Ranexaa käytetään potilailla, joilla on monen tällaisen tekijän yhdistelmä, tulee haittavaikutuksia seurata usein, annosta pienentää ja hoito lopettaa, jos se on välttämätöntä.

Lisääntyneen altistumisen vaara, joka aiheuttaa haittavaikutuksia näissä eri alaryhmissä, on suurempi potilailla, joilta puuttuu CYP2D6-aktiivisuus (hitaat metaboloijat), kuin potilailla, joilla on normaali CYP2D6-aktiivisuus (nopeat metaboloijat) (ks. kohta 5.2). Yllä olevat varotoimet ovat tarpeen hitaasti metaboloivilla potilailla esiintyvän vaaran takia, ja varotoimia tarvitaan kun CYP2D6-status ei ole tiedossa. Varotoimien tarve on pienempi nopean CYP2D6-metabolian potilailla. Jos potilaan

CYP2D6-status on määritetty (esim. genotyypin avulla) tai jos etukäteen tiedetään potilaan olevan nopea metaboloija, Ranexaa voidaan näillä potilailla käyttää varoen, kun heillä on useiden yllä mainittujen riskien yhdistelmä.

QT-ajan pidentyminen: Ranolatsiini estää IKr-virtausta ja pidentää QTc-aikaa annoksesta riippuvaisella tavalla. Potilailta ja terveiltä vapaaehtoisilta saatujen yhdistettyjen tietojen väestöanalyysi osoitti, että plasmapitoisuuden ja QTc:n suhteen välisen jyrkkyyden arvioitiin olevan 2,4 millisekuntia per 1000 ng/ml, mikä vastaa noin 2–7 millisekunnin nousua kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltavan ranolatsiinin 500–1000 mg plasmapitoisuusalueeseen nähden. Sen takia on noudatettava varovaisuutta, kun hoidetaan potilaita jotka ovat aikaisemmin sairastaneet synnynnäistä tai suvussa aiemmin esiintynyttä pitkän QT:n oireyhtymää, ja potilailla, joilla tiedetään olevan hankittu QT-ajan pidentyminen, sekä potilailla, joita on hoidettu QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä (ks. myös kohta 4.5).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset: Yhteiskäytön CYP3A4-induktorien kanssa odotetaan johtavan riittämättömään tehoon. Ranexaa ei tule käyttää CYP3A4-induktorilla annettavaa hoitoa (esim. rifampisiini, fenytoini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma) saavilla potilailla (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten toiminta vähenee iän myötä ja sen takia on tärkeää tarkistaa munuaisten toiminta säännöllisin väliajoin ranolatsiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Laktoosi: Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Atsoväriaine E102: Tämä lääkevalmiste sisältää atsoväriainetta E102, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natrium: tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ranolatsiiniin

CYP3A4:n tai P-gp:n estäjät: Ranolatsiini on sytokromi CYP3A4:n substraatti. CYP3A4-estäjät lisäävät ranolatsiinin plasmapitoisuuksia. Annosriippuvaisten haittavaikutusten mahdollisuus (esim. pahoinvointi, heitehuimaus) saattaa myös lisääntyä lisääntyneiden plasmapitoisuuksien myötä. Samanaikainen hoito 200 mg:lla ketokonatsolia kaksi kertaa vuorokaudessa nosti ranolatsiinin AUC:tä 3,0 – 3,9-kertaisesti ranolatsiinihoidon aikana. Ranolatsiinin yhdistäminen voimakkaisiin CYP3A4-estäjiin (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteasiin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Myös greippimehu on voimakas CYP3A4-estäjä.

Diltiatseemi (180–360 mg kerran vuorokaudessa), kohtalainen CYP3A4-estäjä, aiheuttaa ranolatsiinin keskimääräisten vakaan tilan pitoisuuksien annosriippuvaista 1,5 – 2,4-kertaista lisääntymistä. Ranexan huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita on hoidettu diltiatseemilla ja muilla kohtalaisen voimakkailla CYP3A4-estäjillä (esim. erytromysiini, flukonatsoli). Ranexan annoksen säätäminen alaspäin voi olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ranolatsiini on P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjät (esim. siklosporiini, verapamiili) nostavat ranolatsiinin plasmatasoja. Verapamiili (120 mg kolme kertaa vuorokaudessa) lisää ranolatsiinin vakaan tilan pitoisuuksia 2,2-kertaisesti. Ranexan annoksen huolellista säätämistä suositellaan potilailla, joita on hoidettu P-gp:n estäjillä. Ranexan annoksen säätäminen alaspäin voi olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

CYP3A4:n induktorit: Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) vähentää ranolatsiinin vakaan tilan

pitoisuuksia noin 95 %. Ranexa-hoidon aloittamista tulee välttää sinä aikana, kun annostellaan CYP3A4:n induktoreja (esim. rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, mäkikuisma) (ks. kohta 4.4).

CYP2D6-estäjät: Ranolatsiini metaboloituu osittain CYP2D6:n kautta; sen takia tämän entsyymien estäjät saattavat lisätä ranolatsiinin plasmapitoisuuksia. Voimakas CYP2D6-estäjä paroksetiini annoksella 20 mg vuorokaudessa lisäsi ranolatsiinin vakaan tason plasmapitoisuuksia keskimäärin 1,2-kertaisesti kun sitä annosteltiin 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen. Kaksi kertaa vuorokaudessa annostellulla 500 mg annostasolla voimakkaan CYP2D6:n estäjän samanaikainen annostelu voi aiheuttaa noin 62-prosenttista nousua ranolatsiinin AUC:ssa.

Ranolatsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Ranolatsiini on P-gp:n kohtalaisen voimakas tai voimakas estäjä ja CYP3A4:n lievä estäjä ja se saattaa lisätä P-gp:n tai CYP3A4:n substraattien plasmapitoisuuksia. P-gp:n avulla tapahtuva lääkkeiden jakaantuminen kudoksiin saattaa lisääntyä.

Herkkien CYP3A4-substraattien (esim. simvastatiinin, lovastatiinin) ja CYP3A4-substraattien, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi), annosta saattaa olla tarpeen säätää, koska Ranexa saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuutta plasmassa.

Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että ranolatsiini on CYP2D6:n lievä estäjä. Ranexa 750 mg -tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa suurensi metoprololipitoisuuden plasmassa 1,8-kertaiseksi. Metoprololille tai muille CYP2D6:n substraateille altistuminen (esim. propafenoni ja flekainidi tai vähäisemmässä määrin trisykliset masennuslääkkeet ja psykoosilääkkeet) saattaa siksi lisääntyä samanaikaisen annostelun yhteydessä Ranexan kanssa, ja näiden lääkevalmisteiden annoksia saattaa olla tarpeellista pienentää.

CYP2B6:n inhibition mahdollisuutta ei ole arvioitu. Varovaisuutta suositellaan CYP2B6:n substraattien (esim. bupropioni, efavirensi, siklofosfamidi) samanaikaisen annostelun aikana.

Digoksiini: Plasman digoksiinipitoisuuksien keskimääräistä 1,5-kertaista nousua on raportoitu kun Ranexaa on annosteltu samanaikaisesti digoksiinin kanssa. Digoksiinitasoja tulee sen vuoksi tarkkailla Ranexa-hoidon aloittamisen ja lopettamisen jälkeen.

Simvastatiini: Simvastatiinin metabolia ja puhdistuma ovat erittäin riippuvaisia CYP3A4:sta. Ranexan 1000 mg:n annokset kaksi kertaa vuorokaudessa suurensivat simvastatiinilaktonin ja simvastatiinihapon pitoisuuden plasmassa noin kaksinkertaiseksi. Suuriin simvastatiiniannoksiin on liittynyt rabdomyolyyysiä, ja rabdomyolyyysitapauksia on havaittu markkinoille tulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä Ranexaa ja simvastatiinia saaneilla potilailla. Ranexaa minkä tahansa suuruisina annoksina käyttävien potilaiden simvastatiiniannos on rajoitettava 20 mg:aan kerran päivässä.

Atorvastatiini: Ranexa 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suurensi kerran vuorokaudessa otetun 80 mg:n atorvastatiiniannoksen C_{max} -arvon 1,4-kertaiseksi ja AUC:n 1,3-kertaiseksi ja muutti atorvastatiinin metaboliittien C_{max} - ja AUC-arvoa alle 35 %. Ranexa-hoidon aikana saattaa olla syytä harkita atorvastatiiniannoksen pienentämistä ja asianmukaista kliinistä seuranta.

Muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien statiinien (esim. lovastatiinin) annoksen pienentämistä saattaa olla syytä harkita Ranexa-hoidon aikana.

Takrolimuusi, siklosporiini, sirolimuusi, everolimuusi: CYP3A4-substraatin takrolimuusin pitoisuuden plasmassa on havaittu suurentuneen ranolatsiinin annon jälkeen. Takrolimuusin pitoisuutta veressä suositellaan seuraamaan, jos Ranexaa ja takrolimuusia käytetään samanaikaisesti, ja takrolimuusin annostusta on tällöin säädettävä vastaavasti. Samaa suositellaan myös, jos potilas käyttää muita CYP3A4-substraatteja, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. siklosporiini, sirolimuusi, everolimuusi).

Orgaanisen kationin kuljettaja 2:n (OCT2) kuljettamat lääkkeet: Metformiinaltistus (1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) plasmassa suureni tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla 1,4-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin 500 mg:n RANEXA-annos kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 1,8-kertaiseksi, kun samanaikaisesti annettiin 1000 mg:n RANEXA-annos kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaikutus altistukseen muille OCT2:n substraateille, pindololi ja varenikliini mukaan lukien näihin kuitenkin rajoittumatta, saattaa olla samankaltainen.

Teoriassa on olemassa vaara, että ranolatsiinin samanaikainen annostelu muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, saattaa aiheuttaa farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen ja lisätä kammiooperäisten rytmihäiriöiden mahdollista vaaraa. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. tietyt antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini), tietyt rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, prokainamidi), erytromysiini ja trisykliset masennuslääkkeet (esim. imipramiini, doksepiini, amitriptyliini).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus: On vain vähän tietoa ranolatsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittivat toksisuutta alkioille (ks. Kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Ranexaa ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys: Ei tiedetä, erittyykö ranolatsiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet ranolatsiinin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kappale 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Ranexaa ei pitäisi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys: Eläimillä tehdyissä reproduktiotutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ranolatsiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Ranexan vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ranexa voi aiheuttaa heitehuimausta, näön hämärtymistä, kahtena näkemistä, sekavuustiloja, koordinaation poikkeavuutta ja aistiharhoja (ks. kohta 4.8), ja se saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ranexaa saavilla potilailla esiintyvät haittavaikutukset ovat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia ja ne kehittyvät usein ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana. Näitä on raportoitu faasin III kliinisessä kehitysohjelmassa, jossa oli mukana kaikkiaan 1 030 kroonista angina pectorista sairastavaa Ranexa-hoitoa saavaa potilasta.

Haittavaikutukset, joiden ajatellaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla elinjärjestelmän, elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen yleisyyden mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, vähentynyt ruokahalu, dehydraatio.

Harvinainen: hyponatremia.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: ahdistus, unettomuus, sekavuustila, aistiharhat.

Harvinainen: desorientaatio.

Hermosto

Yleinen: heitehuimaus, päänsärky.

Melko harvinainen: letargia, synkopee, hypestesia, uneliaisuus, vapina, posturaalinen heitehuimaus, parestesiat.

Harvinainen: amnesia, alhainen tajunnan taso, tajunnan menetys, koordinaation poikkeavuudet, kävelyn häiriöt, parosmia.

Tuntematon: myoklonus.

Silmät

Melko harvinainen: näön hämärtäminen, näköhäiriö, kahtena näkeminen.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: huimaus, tinnitus.

Harvinainen: kuulon heikkeneminen

Verisuonisto

Melko harvinainen: kuumat aallot, hypotensio.

Harvinainen: perifeerinen kylmyys, ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: dyspnea, yskä, nenäverenvuoto.

Harvinainen: puristava tunne nielussa

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ummetus, oksentelu, pahoinvointi.

Melko harvinainen: vatsakipu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, mahavaivat.

Harvinainen: haimatulehdus, erosiivinen pohjukais-suolitulehdus, suuhun liittyvä hypestesia.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: pruritus, liiallinen hikoilu.

Harvinainen: angioedeema, allerginen dermatiitti, nokkosihottuma, kylmä hiki, ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: raajoissa tuntuva kipu, lihaskrampit, nivelturvotus, lihasheikkous.

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: dysuria, hematuria, kromaturia.

Harvinainen: akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsaumpi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen: erektiohäiriö.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: astenia

Melko harvinainen: väsymys, perifeerinen ödeema.

Tutkimukset

Melko harvinainen: veren kreatiinipitoisuuden nousu, veren ureapitoisuuden nousu, pidentynyt QTc-aika, verihitale- tai valkosolutasen nousu, painon lasku.

Harvinainen: maksaentsyymitasen nousu

Haittavaikutusprofiili oli yleensä samankaltainen kuin MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksessa. Tässä pitkäkestoisessa tutkimuksessa raportoitiin myös akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, jonka esiintyvyys oli alle 1 % sekä lumelääkettä että ranolatsiinia saavilla potilailla.

Suoritetut tutkimukset potilailla, joilla haittavaikutusriskin voidaan katsoa olevan suurentunut, kun hoitoa annetaan muilla angina pectorikseen käytetyillä lääkevalmisteilla, esim. diabetespotilaat, potilaat jotka sairastavat I ja II luokan sydämen vajaatoimintaa tai obstruktiivista hengitystiesairautta,

vahvistivat että nämä sairaudet eivät liittyneet kliinisesti merkitsevään haittavaikutusten esiintymisen lisääntymiseen.

Haittatapahtumien lisääntymistä havaittiin ranolatsiinia saaneilla potilailla RIVER-PCI-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), jossa potilaille, joilla ilmeni epätäydellinen revaskularisaatio perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) jälkeen, annettiin enintään 1 000 mg ranolatsiinia tai lumelääkettä kaksi kertaa vuorokaudessa noin 70 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa raportoitiin enemmän ranolatsiiniryhmässä (2,2 % vs. 1,0 % lumelääke). Myös ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä esiintyi useammin ranolatsiinia 1 000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla (1,0 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (0,2 %). Aivohalvauksen ilmaantuvuus oli kuitenkin samanlainen eri hoitoryhmissä (ranolatsiini 1,7 % vs. lumelääke 1,5 %).

Iäkkäät, munuaisten vajaatoiminta ja alhainen paino: Haittavaikutuksia esiintyi yleensä yleisemmin iäkkäillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla; näillä alaryhmillä todetut haittavaikutustyypit olivat kuitenkin samankaltaisia kuin yleisesti havaitut haittavaikutukset. Yleisimmin raportoitujen tapausten joukossa seuraavia esiintyi Ranexan yhteydessä useammin (lumelääkekorjattu) iäkkäillä (≥ 75 -vuotiaat) kuin nuoremmilla potilailla (< 75 -vuotiaat): ummetus (8 % vs. 5 %), pahoinvointi (6 % vs. 3 %), hypotensio (5 % vs. 1 %) ja oksentelu (4 % vs. 1 %).

Kun lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (kreatiniinin puhdistuma ≥ 30 -80 ml/min) verrattiin normaalin munuaistoiminnan omaaviin potilaisiin (kreatiniinin puhdistuma > 80 ml/min), yleisimmin raportoidut tapahtumat ja niiden lumelääkekorjatut lasketut yleisyydet olivat: ummetus (8 % vs. 4 %), heitehuimaus (7 % vs. 5 %) ja pahoinvointi (4 % vs. 2 %).

Pienipainoisilla potilailla (≤ 60 kg) raportoidut haittavaikutukset olivat yleensä tyypiltään ja yleisyydeltään samankaltaisia kuin potilailla, jotka painoivat enemmän (> 60 kg); seuraavat lumelääkekorjatut haittavaikutukset olivat kuitenkin yleisempiä potilailla, jotka painoivat vähän kuin painavilla potilailla: pahoinvointi (14 % vs. 2 %), oksentelu (6 % vs. 1 %) ja hypotensio (4 % vs. 2 %).

Laboratoriolöydökset: Seerumin kreatiniinin tasojen pieniä, kliinisesti merkityksettömiä, palautuvia nousuja on todettu terveillä vapaaehtoisilla ja Ranexa-hoitoa saaneilla potilailla. Näihin löydöksiin ei liittynyt mitään munuaistoksisuutta. Munuaistoiminnan tutkimus terveillä vapaaehtoisilla osoitti kreatiniinin puhdistuman alenevan ilman muutosta glomerulusfiltraatiossa, mikä on merkki siitä, että kreatiniinin erittyminen on estynyt munuaistiehyissä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kun tutkittiin suuren annoksen siedettävyyttä angina pectoris -potilailla, yleistyivät heitehuimaus, pahoinvointi ja oksentelu annosriippuvaisesti. Näiden haittavaikutusten lisäksi todettiin yhdessä terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä laskimonsisäistä yliannostusta koskevassa tutkimuksessa kaksoiskuvia, väsymystä ja pyörtymistä. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huolellisesti, ja hänelle tulee antaa oireenmukaista hoitoa.

Noin 62 % ranolatsiinista sitoutuu plasman proteiineihin, ja täydellisen puhdistuman aikaansaaminen hemodialyysin avulla on sen vuoksi epätodennäköistä.

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtaneita tahallisia yliannostustapauksia, joissa Ranexaa on käytetty yksinään tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: C01EB18

Vaikutusmekanismi: Ranolatsiinin toimintamekanismia ei juuri tunneta. Ranolatsiinilla saattaa olla joitakin vaikutuksia angina pectorikseen, sillä se estää myöhäistä natriumvirtaa sydämen soluissa. Tämä vähentää solunsisäistä keräytymistä ja siten se myös vähentää solunsisäistä kalsiumin ylikuormitusta. Vähentämällä myöhäistä natriumvirtaa ranolatsiinini katsotaan laskevan tätä solunsisäistä ionien epätasapainotilaa iskemian aikana. Tämän solun kalsiumin ylikuormituksen vähenemisen odotetaan parantavan sydänlihaksen relaksaatiota ja siten myös vähentävän vasemman kammion diastolista jäykkyyttä. Kliinistä näyttöä siitä, että ranolatsiini estää myöhäistä natriumvirtaa, näkyy QTc-ajan merkitsevässä lyhentymisessä ja diastolisen relaksaation parantumisessa avoimessa tutkimuksessa, joka tehtiin viidellä pitkän QT-oireyhtymän potilaalla (LQT3:lla oli SCN5A ΔKPQ - geenimutaatio).

Nämä vaikutukset eivät ole riippuvaisia muutoksista sydämen sykkeestä, verenpaineesta eivätkä verisuonten laajentumisesta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hemodynamiikka: Keskimääräisen sydämensykkeen (< 2 lyöntiä minuutissa) ja keskimääräisen systolisen verenpaineen (< 3 mm Hg) vähäistä laskua todettiin potilailla, jotka kontrolloiduissa tutkimuksissa saivat ranolatsiinihoitoa joko pelkästään tai yhdistelmähoitona muiden angina pectoriksen hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Elektrokardiografiset vaikutukset: Annokseen ja plasmapitoisuuteen liittyvää QTc-ajan pidentymistä (noin 6 millisekuntia annoksella 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), T-aallon amplitudin pienenemistä ja joissakin tapauksissa pykäläisiä T-aaltoja on todettu Ranexa-hoitoa saaneilla potilailla. Näiden pinta-EKG:ssa esiintyvien ranolatsiinini vaikutusten uskotaan johtuvan nopeasti korjautuvan kaliumvirran estymisestä, mikä pidentää ventrikulaarista aktiopotentiaalia, ja myöhäisen natriumvirran estymisestä, mikä lyhentää ventrikulaarista aktiopotentiaalia. Väestöanalyysi 1 308 potilaan ja terveen vapaaehtoisen yhdistetyistä tiedoista osoitti QTc:n keskimääräistä nousua lähtötasosta 2,4 millisekunnilla per 1000 ng/ml ranolatsiinini plasmapitoisuudessa. Tämä arvo on yhdenmukainen keskeisistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen kanssa, joissa 500 mg ja 750 mg kahdesti vuorokaudessa annostelun keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta QTcF (Fridericia-korjaus) olivat vastaavasti 1,9 ja 4,9 millisekuntia. Nousun jyrkkyys on suurempi kliinisesti merkitsevää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Laajassa vaikutustutkimuksessa (MERLIN-TIMI 36), joka tehtiin 6 560:lla akuuttia koronaarisyndroomaa (ACS) sairastavalla UA/NSTEMI-potilaalla (potilailla, joilla oli epästabili angina pectoris tai sydäninfarkti ilman ST-nousuja), ei Ranexan ja lumelääkkeen välillä kaikki riskit huomioon otettuna ollut ero yleisessä kuolemanvaarassa (suhteellinen riski, ranolatsiini:lumelääke 0,99), äkillisen sydänkuoleman riskissä (suhteellinen riski, ranolatsiini:lumelääke 0,87) tai symptomaattisten dokumentoitujen rytmihäiriöiden yleisyydessä (3,0 % vs. 3,1 %).

Mitään proarytmisiä vaikutuksia ei todettu Ranexa-hoitoa saaneella 3 162 potilaalla MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksessa suoritetun 7 vuorokautta kestäneen Holter-tutkimuksen perusteella. Ranexa-hoitoa saaneilla (80 %) oli merkitsevästi vähemmän rytmihäiriöitä kuin lumelääkettä saaneilla (87 %), ≥ 8 lyönnin kammiotakykardia mukaan luettuna (5 % vs. 8 %).

Kliininen teho ja turvallisuus: Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet Ranexan tehokkuuden ja turvallisuuden kroonista angina pectorista sairastavilla potilailla, joko yksistään käytettynä tai kun muista angina pectoris -lääkkeistä saatava hyöty ei ollut paras mahdollinen.

Keskeisessä tutkimuksessa CARISA:ssa Ranexa lisättiin hoitoon, joka koostui 50 mg kerran vuorokaudessa annettavasta atenololista, 5 mg kerran vuorokaudessa annettavasta amlodipinista tai

180 mg kerran vuorokaudessa annettavasta diltiatseemista. Kaikkiaan 823 potilasta (23 % naisia) randomoitiin saamaan 12 viikon hoitokuuri Ranexaa 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä. Liitännäishoitona käytettynä Ranexa osoitti lumelääkettä parempaa tehokkuutta rasisusajan alimpien arvojen pidentymiseen 12 viikon kohdalla kummallakin tutkitulla annoksella. Rasisuksen kestossa ei kuitenkaan ollut mitään eroa näiden kahden annoksen välillä (24 sekuntia lumelääkkeeseen verrattuna; $p \leq 0,03$).

Ranexa aikaansai merkitsevää viikoittaista angina pectoris -kohtausten lukumäärän ja lyhytvaikutteisen nitroglyseriinin kulutuksen laskua lumelääkkeeseen verrattuna. Hoidon aikana ei kehittynyt sietokykyä ranolatsiinille, eikä angina pectoris -kohtausten lisääntymistä (poisjätövaikutusta) havaittu äkillisen lopettamisen jälkeen. Rasisuksen keston paraneminen naisilla oli noin 33 % miehillä todetusta paranemisen tasosta annostasolla 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Angina pectoris -kohtausten yleisyys ja nitroglyseriinin kulutus vähenivät kuitenkin sekä miehillä että naisilla samalla tavalla. Annosriippuvaisten haittavaikutusten ja kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltujen 750 mg ja 1000 mg annosten samankaltaisen tehokkuuden vuoksi suurimpana annoksena suositellaan 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Toisessa, ERICA-nimisessä tutkimuksessa Ranexa lisättiin amlodipiinia 10 mg kerran vuorokaudessa saavien hoitoon (suurin suositeltu annos). Kaikkiaan 565 potilasta randomoitiin saamaan 1 viikon ajan Ranexan aloitusannos 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä, ja sen jälkeen 6 viikon hoitokuuri 1000 mg Ranexaa kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä sekä samanaikaisena hoitona lisäksi 10 mg amlodipiinia kerran vuorokaudessa. Lisäksi 45 % tutkimusväestöstä sai myös pitkävaikutteisia nitraatteja. Ranexa aikaansai merkitsevää laskua angina pectoris -kohtausten viikoittaisessa lukumäärässä ($p = 0,028$) ja lyhytvaikutteisen nitroglyseriinin kulutuksessa ($p = 0,014$) lumelääkkeeseen verrattuna. Sekä angina pectoris -kohtausten että käytettyjen nitroglyseriinitablettien keskimääräinen lukumäärä aleni noin yhdellä viikossa.

Pääasiallisessa sopivaa annosta selvittäneessä MARISA-tutkimuksessa ranolatsiinia käytettiin ainoana lääkkeenä. Kaikkiaan 191 potilasta randomoitiin saamaan Ranexa-hoitoa annoksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 1500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, sekä vastaavasti lumelääkettä, kutakin 1 viikon ajan vaihtovuoroisessa kokeessa. Ranexa oli merkitsevästi parempi lumelääkkeeseen verrattuna kun verrattiin rasisusajan pitenemistä, aikaa joka kului rasisusrintakipuun ja 1 mm ST-segmentin alenemaan kaikilla tutkituilla annoksilla, ja samalla todettiin selvä annosvaste-suhde. Rasisuskeston piteneminen oli tilastollisesti merkitsevää lumelääkkeeseen verrattuna kaikkien kolmen ranolatsiiniannoksen kohdalla 24 sekunnista annosteltaessa 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 46 sekuntiin annosteltaessa 1500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mikä osoittaa annokseen liittyvää vastetta. Tässä tutkimuksessa rasisuksen kesto oli pisin 1500 mg:n ryhmässä; haittavaikutuksissa oli kuitenkin suhteetonta lisääntymistä, eikä 1500 mg:n annosta enää tutkittu sen pidempään.

Laajassa vaikutustutkimuksessa (MERLIN-TIMI 36-tutkimus) 6 560 UA/NSTEMI ACS-potilaalla ei havaittu eroa kokonaiskuolleisuuden riskissä (suhteellinen riski ranolatsiini:lumelääke 0,99), äkillisen sydänkuoleman riskissä (suhteellinen riski ranolatsiini:lumelääke 0,87), eikä symptomaattisten dokumentoitujen rytmihäiriöiden yleisyydessä (3,0 % vs. 3,1 %) Ranexan ja lumelääkkeen välillä, kun Ranexa lisättiin tavanomaiseen lääkehoitoon (ml. beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, nitraatit, verihäntätoimintaa estävät, lipidejä laskevat lääkkeet ja ACE-estäjät). Noin puolella MERLIN-TIMI 36 -tutkimuksen potilaista oli aikaisemmin ollut angina pectoris. Tulokset osoittivat, että rasisuskesto piteni 31 sekuntia ranolatsiinipotilailla lumelääkepotilaisiin verrattuna ($p = 0,002$). Seattle Angina -kyselytutkimus osoitti lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna merkitseviä vaikutuksia usealla alueella, ml. angina pectoriksen yleisyydessä ($p < 0,001$).

Vain pieni määrä muita kuin valkoihoisia otettiin mukaan kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin; tehosta ja turvallisuudesta näillä ei sen vuoksi voida tehdä johtopäätöksiä.

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun ja tapahtumapohjaiseen vaiheen 3 tutkimukseen (RIVER-PCI) osallistui 2 604 vähintään 18-vuotiasta potilasta, joilla oli ilmennyt pitkäaikaista rasisusrintakipua ja perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) jälkeinen epätäydellinen revaskularisaatio. Potilaiden

lääkeannos suurennettiin asteittain 1 000 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (annos ei ole hyväksytty nykyisessä valmisteyhteenvedossa). Ensisijaisessa yhdistelmäpäätemuuttujassa (aika ensimmäiseen iskemiasta johtuvaan revaskularisaatioon tai aika iskemiasta johtuvaan sairaalahoitoon ilman revaskularisaatiota) ei havaittu merkitsevää eroa ranolatsiiniryhmässä (26,2 %) verrattuna lumeryhmään (28,3 %), riskisuhde 0,95, 95 %:n luottamusväli 0,82-1,10, $p = 0,48$. Mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden, kardiovaskulaarisen kuoleman tai merkittävän kardiovaskulaarisen häirtäapahtuman (MACE) sekä sairaalahoitoon johtavan sydämen vajaatoiminnan riskit olivat samankaltaisia eri hoitoryhmissä, kun tarkastellaan koko tutkimuspopulaatiota. MACE-tapahtumia raportoitiin kuitenkin useammin vähintään 75-vuotiailla ranolatsiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin (17,0 % vs. 11,3 %). Lisäksi mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus kasvoi lukumääräisesti vähintään 75-vuotiailla potilailla (9,2 % vs. 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annostellun Ranexan jälkeen plasman huippupitoisuudet (C_{max}) ovat tyypillisesti havaittavissa 2-6 tunnin kuluessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa vakaa tilaa saavutetaan yleensä 3 vuorokauden kuluessa.

Imeytyminen: Ranolatsiinin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo heti lääkeainetta vapauttavien ranolatsiini-tablettien oraalisen annostelun jälkeen oli 35–50 %, ja se vaihteli suuresti potilaiden välillä. Ranexaaltistus lisääntyy enemmän kuin annosta vastaavasti. Vakaan tilan AUC:ssa tapahtui 2,5-3-kertainen nousu kun annosta lisättiin 500 mg:sta 1000 mg:aan annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa vakaa tilan C_{max} keskiarvo oli noin 1770 (SD 1040) ng/ml ja vakaan tilan AUC₀₋₁₂ keskiarvo oli 13,700 (SD 8290) ng x h/ml kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 500 mg:n annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta ranolatsiinin imeytymisnopeuteen – eikä imeytymisen määrään.

Jakautuminen: Noin 62 % ranolatsiinista on sitoutunut plasman proteiineihin, pääasiassa happaman alfa-1-glykoproteiiniin ja heikosti albumiiniin. Vakaan tilan jakaantumistilavuuden (V_{ss}) keskiarvo on noin 180 litraa.

Eliminaatio: Ranolatsiini eliminoituu pääasiallisesti metaboloitumalla. Alle 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja ulosteisiin. Oraalisen, terveille vapaaehtoisille annetun 500 mg:n [¹⁴C]-ranolatsiinin kerta-annoksen jälkeen 73 % radioaktiivisuudesta löytyi virtsasta ja 25 % ulosteesta.

Ranolatsiinin puhdistuma on annosriippuvaista ja se vähenee annosta nostettaessa. Eliminaation puoliintumisaika on noin 2–3 tuntia laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Lopullinen puoliintumisaika vakaassa tilassa ranolatsiinin oraalisen annostelun jälkeen on noin 7 tuntia, mikä johtuu imeytymisnopeuden rajoittamasta eliminaatiosta.

Biotransformaatio: Ranolatsiinin metabolia on nopeaa ja laaja. Terveillä aikuisilla koehenkilöillä ranolatsiinin osuus on noin 13 % plasman radioaktiivisuudesta [¹⁴C]-ranolatsiinin oraalisen 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Suuri määrä metaboliitteja on löydetty ihmisen plasmasta (47 metaboliittia), virtsasta (> 100 metaboliittia) ja ulosteesta (25 metaboliittia). Neljätoista ensikierron kulkureittiä on tunnistettu, niistä tärkeimmät ovat O-demetylaatio ja N-dealkylaatio. Ihmisen maksamikrosomeja käyttämällä tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että ranolatsiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n, mutta myös CYP2D6:n avulla. Kun annosteltiin 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa potilaille, joilla ei ole CYP2D6-aktiivisuutta (hitaat metaboloijat) AUC oli 62 % korkeampi kuin potilailla, joilla on metaboloitokykyinen CYP2D6 (nopeat metaboloijat). Vastaava ero oli 25 %, kun käytettiin annosta 1000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Erityisväestöt

Eri tekijöiden vaikutusta ranolatsiinin farmakokinetiikkaan arvioitiin farmakokineettisessä väestötutkimuksessa 928 angina pectoris -potilaalla ja terveellä koehenkilöllä.

Sukupuolen vaikutus: Sukupuolella ei ollut mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin.

Iäkkäät potilaat: Pelkällä iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin. Altistuminen ranolatsiinille saattaa iäkkäillä kuitenkin olla suurentunut munuaisten toiminnan ikään liittyvän alentumisen vuoksi.

Kehon paino: Altistuksen arvioitiin 40 kg painavilla henkilöillä olevan noin 1,4-kertaa suurempi kuin 70 kg painavilla henkilöillä.

Sydämen vajaatoiminta: NYHA:n III ja IV luokan sydämen vajaatoimintapotilailla arvioitiin olevan noin 1,3-kertaa suuremmat plasmapitoisuudet.

Munuaisten vajaatoiminta: Tutkimuksessa, jossa arvioitiin munuaisten toiminnan vaikutusta ranolatsiinin farmakokineetiikkaan, ranolatsiinin AUC oli lievää, kohtalaista ja vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä keskimäärin 1,7 - 2-kertaa korkeampi kuin henkilöillä, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Potilaskohtainen AUC:n vaihtelu oli suuri munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Metaboliittien AUC nousi munuaisten toiminnan vähentyessä. Yhden farmakologisesti aktiivin ranolatsiinin metaboliitin AUC oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla noussut 5-kertaisesti.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin, että ranolatsiinin altistuminen oli 1,2-kertainen kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinin puhdistuma 40 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä (kreatiniinin puhdistuma 10–30 ml/min) arvioitiin olevan 1,3 – 1,8-kertaa suurempi altistuminen ranolatsiinille.

Dialyysin vaikutusta ranolatsiinin farmakokineetiikkaan ei ole arvioitu.

Maksan vajaatoiminta: Ranolatsiinin farmakokineetiikkaa on arvioitu lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Ranolatsiinin AUC ei muuttunut lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta se suureni 1,8-kertaiseksi kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla. QT-ajan pidentyminen oli suurempaa näillä potilailla.

Pediatriset potilaat: Ranolatsiinin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu lapsiväestöllä (< 18-vuotiaat).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutukset, joita ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita eläimillä esiintyi kliinistä altistusta vastaavilla tasoilla, olivat seuraavat: ranolatsiinin käyttöön liittyi kouristuksia ja kuolemantapausten lisääntymistä rotilla ja koirilla, plasmapitoisuuksilla jotka olivat noin 3-kertaa suurempia kuin suurimmilla suositelluilla hoitoannoksilla aikaansaadut.

Krooniseen toksisuuteen liittyvät rotalla tehdyt tutkimukset osoittivat, että hoitoon liittyi lisämunuaisten muutoksia altistustasoilla, jotka olivat hieman korkeampia kuin kliinisillä potilailla tavatut tasot. Tämä vaikutus liittyy plasman kolesterolipitoisuuksien nousuun. Samanlaisia muutoksia ei ole tavattu ihmisellä. Ihmisellä ei havaittu mitään adrenokortikaaliseen akseliin kohdistuvaa vaikutusta.

Pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa käytetyt ranolatsiiniannokset olivat korkeintaan 50 mg/kg/vrk (150 mg/m²/vrk) hiirellä ja 150 mg/kg/vrk (900 mg/m²/vrk) rotalla, ei tavattu minkään kasvaintyyppin ilmaantuvuuden merkittävää lisääntymistä. Nämä annokset vastaavat 0,1- ja 0,8-kertaisia suositeltuja ihmisen suurempia annoksia, joka on 2 grammaa laskettuna mg/m² -perusteella, ja edustaa siedettyjä maksimiannoksia näillä lajeilla.

Ranolatsiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin suun kautta rotille niin, että saavutettiin ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen nähden urosrotilla 3,6-kertaiset ja naarasrotilla 6,6-kertaiset altistukset (AUC).

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia kanin sikiöihin, kun emoilla todettu ranolatsiini-altistus (AUC) plasmassa oli samansuuruinen kuin ihmisellä odotettu altistus. Rotilla ei havaittu vaikutusta sikiöihin, kun altistus (AUC) emoilla oli 2-kertainen ihmisellä odotettuun altistukseen nähden, kun taas sikiöiden painon pienenemistä ja luunmuodostuksen vähenemistä havaittiin, kun altistus emoilla oli 7,5-kertainen ihmisillä saavutettuun altistukseen nähden. Poikasten lisääntyntä postnataalista kuolleisuutta ei havaittu, kun altistus imettävillä emoilla oli 1,3 kertaa suurempi kuin ihmisellä odotettu altistus, mutta altistuksen ollessa 3 kertaa suurempi lisääntyntä postnataalista kuolleisuutta havaittiin, ja samassa yhteydessä saatiin osoitusta ranolatsiinin erittymisestä maitoon rotilla. Vastasyntyneillä rotilla ei havaittu haittavaikutuksia altistuksilla, jotka vastasivat ihmisillä havaittuja altistuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kaikkien ranolatsiini-depottablettien sisältämät apuaineet:

Karnaubavaha
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Metakryylihapo-etyyliakrylaatti-kopolymeeri (1:1)
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumhydroksidi
Titaanidioksidi

750 mg:n tabletit sisältävät lisäksi seuraavia apuaineita:

Glyseroltriäsetaatti
Laktoosimonohydraatti
Sininen #1/briljantin sininen FCF alumiinilakka (E133) ja keltainen #5/tartratsiini alumiinilakka (E102)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 5 vuotta
Pullo: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset, kukin läpipainolevy sisältää 15 tai 20 tablettia. Kukin pakkaus sisältää 2, 3 tai 5 läpipainolevyä (30, 60, tai 100 tablettia) tai yhden HDPE-pullon sisältäen 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/462/005 60 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/006 60 tablettia pullossa
EU/1/08/462/011 30 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/012 100 tablettia läpipainopakkauksessa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. heinäkuuta 2008
Uudistamispäivämäärä: 06 maaliskuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

tai

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa kolmen vuoden välein.

Kun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne on toimitettava samanaikaisesti.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pakkaus sisältäen läpipainopakkauslevyt tai pakkaus sisältäen HDPE-pullon ja pullon myyntipäälyysmerkinnät.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 375 mg depottabletti
ranolatsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 375 mg ranolatsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
60 depottablettia
100 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Niellään kokonaisena. Ei saa pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/462/001 60 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/002 60 tablettia pullossa
EU/1/08/462/007 30 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/008 100 tablettia läpipainopakkauksessa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ranexa 375 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 375 mg depottabletti
ranolatsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Menarini International O. L. S.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aurinko-/kuusymboli

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pakkaus sisältäen läpipainolevyt tai pakkaus sisältäen HDPE-pullon ja pullon myyntipäälyysmerkinnät.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 500 mg depottabletti
ranolatsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 500 mg ranolatsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
60 depottablettia
100 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Nieltävä kokonaisena. Ei saa pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/462/003 60 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/004 60 tablettia pullossa
EU/1/08/462/009 30 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/010 100 tablettia läpipainopakkauksessa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ranexa 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 500 mg depottabletti
ranolatsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Menarini International O. L. S.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aurinko-/kuusymboli

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pakkaus sisältäen läpipainopakkaukset tai pakkaus sisältäen HDPE-pullon ja pullon myyntipäälyysmerkinnät.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 750 mg depottabletti
ranolatsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 750 mg ranolatsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää väriainetta E102 ja laktoosia; ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
60 depottablettia
100 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Nieltävä kokonaisena. Ei saa pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/462/005 60 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/006 60 tablettia pullossa
EU/1/08/462/011 30 tablettia läpipainopakkauksessa
EU/1/08/462/012 100 tablettia läpipainopakkauksessa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ranexa 750 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranexa 750 mg depottabletti
ranolatsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Menarini International O. L. S. A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aurinko-/kuusymboli

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ranexa 375 mg depottabletti

Ranexa 500 mg depottabletti

Ranexa 750 mg depottabletti

ranolatsiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita niitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ranexa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ranexaa
3. Miten Ranexaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ranexan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä RANEXA on ja mihin sitä käytetään

Ranexa on lääke, jota käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa angina pectoriksen hoitoon. Angina pectoris on rasisurintakipu tai epä mukava tunne, joka Sinulla on kehosi yläosassa kaulan ja ylävatsan välillä, ja jota usein esiintyy liikunnan tai liiallisen rasituksen seurauksena.

Käänny lääkärin puoleen, ellet tunne oloasi paremmaksi tai jos tunnet olosi huonommaksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RANEXAa

Älä ota Ranexaa

- jos olet allerginen ranolatsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea munuaisten toimintahäiriö.
- jos sinulla on kohtalaisia tai vaikeita maksan toimintahäiriöitä.
- jos käytät tiettyjä bakteeri-infektioiden (klaritromysiini, telitromysiini), sieni-infektioiden (itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), HIV-infektion (proteaasin estäjät) hoitoon käytettäviä lääkkeitä, masennukseen (nefatsodoni) tai sydämen rytmihäiriöihin käytettäviä lääkkeitä (esim. kinidiini, dofetilidi tai sotaloli).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Ranexaa:

- jos sinulla on lieviä tai kohtalaisia munuaisten toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on lieviä maksan toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on milloinkaan ollut sydänsähkökäyrän (EKG) poikkeamia.
- jos olet ikääntynyt.
- jos painosi on alhainen (60 kg tai vähemmän).
- jos sairastat sydämen vajaatoimintaa.

Lääkärisi saattaa päättää antaa sinulle pienemmän annoksen tai ryhtyä muihin varotoimenpiteisiin, jos mikä tahansa näistä pätee sinun kohdallasi.

Muut lääkevalmisteet ja Ranexa

Älä käytä seuraavia lääkkeitä, jos otat Ranexaa:

- tietyt bakteeri-infektioiden (klaritromysiini, telitromysiini), sieni-infektioiden (itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli), HIV-infektion (proteaasin estäjät) hoitoon käytettävät lääkkeet, masennukseen (nefatsodoni) tai sydämen rytmihäiriöihin käytettävät lääkkeet (esim. kinidiini, dofetilidi tai sotaloli).

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin ennen Ranexan ottamista, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- tietyt bakteeri-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (erytromysiini), tai sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (flukonatsoli), lääke jota käytetään elinsiirron yhteydessä hylkimisreaktioidenestämiseksi (siklosporiini) tai jos otat sellaisia sydänlääkkeitä kuin diltiatseemia tai verapamiilia. Ne saattavat lisätä haittavaikutusten määrää, kuten heitehuimaus, pahoinvointi tai oksentelu, jotka ovat Ranexan mahdollisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4). Lääkärisi saattaa päättää antaa Sinulle pienemmän annoksen.
- epilepsiaan tai muihin neurologisiin sairauksiin käytettävät lääkkeet (esim. fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali); rifampisiini infektion hoitoon (esim. tuberkuloosi); tai mäkikuismaa sisältävä rohdosvalmiste, sillä nämä lääkkeet saattavat vähentää Ranexan tehokkuutta.
- digoksiinia tai metoprololia sisältävät sydänlääkkeet, sillä lääkärisi voi haluta muuttaa tällaisen lääkkeen annosta sinä aikana kun otat Ranexaa.
- tietyt allergialääkkeet (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini), rytmihäiriölääkkeet (esim. disopyramidi, prokainamidi), ja masennuslääkkeet (esim. imipramiini, doksepiini, amitriptyliini), sillä nämä lääkkeet saattavat vaikuttaa EKG-tuloksiisi.
- tietyt masennuslääkkeet (bupropioni), psykoosilääkkeet, HIV-infektioilääkkeet (efavirentsi), tai syöpälääkkeet (syklofosfamidi)
- tietyt veren korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. simvastatiini, lovastatiini, atorvastatiini). Nämä lääkkeet saattavat aiheuttaa lihaskipua ja lihaskaurioita. Lääkäri saattaa päättää muuttaa tämän lääkkeen annostusta Ranexa-hoidon ajaksi.
- tietyt elinsiirteen hyljinnän estoon käytettävät lääkkeet (esim. takrolimuusi, siklosporiini, sirolimuusi, everolimuusi), koska lääkäri saattaa muuttaa tämän lääkkeen annostusta Ranexa-hoidon ajaksi.

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Ranexa ruuan ja juoman kanssa

Ranexaa voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Kun saat Ranexa-hoitoa, sinun ei pidä juoda greippimehua.

Raskaus

Sinun ei pidä ottaa Ranexaa, jos olet raskaana, ellei lääkärisi ole neuvonut sinua sitä ottamaan.

Imetys

Sinun ei pidä ottaa Ranexaa, jos imetät. Kysy lääkäritäsi neuvoa, jos imetät.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäritäsi neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ranexan vaikutuksia ajamiseen ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Kysy lääkäritäsi neuvoa ajamisesta ja koneiden käytöstä.

Ranexa saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta (yleinen), näön hämärtymistä (melko harvinainen), sekavuustiloja (melko harvinainen), aistiharhoja (melko harvinainen), kahtena näkemistä (melko harvinainen), koordinaation häiriöitä (harvinainen) jotka saattavat vaikuttaa ajamiseen tai koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla esiintyy näitä haittavaikutuksia, älä aja äläkä käytä koneita kunnes vaikutukset ovat häipyneet täydellisesti.

Ranexa 750 mg:n depottabletit sisältävät atsoväriainetta E102. Tämä väriaine saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Ranexa 750 mg:n depottabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

3. Miten RANEXAa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Niele tabletit aina kokonaisina veden kanssa. Älä murskaa, ime tai pureskele tabletteja äläkä halkaise niitä kahtia, sillä se voi vaikuttaa lääkkeen vapautumiseen tabletitista kehoosi.

Aikuisten aloitusannos on yksi 375 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. 2–4 viikon kuluttua lääkärisi saattaa lisätä annosta oikean vaikutuksen aikaansaamiseksi. Ranexan maksimiannos on 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

On tärkeätä, että kerrot lääkärillesi jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, esim. heitehuimausta, pahoinvointia tai oksentelua. Lääkärisi saattaa vähentää annostasi, tai jos siitä ei ole apua, lääkärisi saattaa lopettaa Ranexa-hoidon kokonaan.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten ei pidä ottaa Ranexaa.

Jos otat enemmän Ranexaa kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta Ranexa-tablettia tai otat suuremman annoksen kuin lääkärisi on suositellut, on tärkeätä että kerrot siitä lääkärillesi välittömästi. Jos et saa yhteyttä lääkäriisi, mene lähimmälle sairaalan ensiapupoliklinikalle. Ota mukaasi jäljellä olevat tabletit sekä pakkaus, jotta sairaalan henkilökunta voi helposti nähdä mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Ranexaa

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat, ellei jo ole pian aika (alle 6 tuntia) ottaa seuraava annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinun tulee lopettaa Ranexan ottaminen ja mennä lääkäriin välittömästi, jos sinulla esiintyy seuraavia angioedeeman oireita; angioedeema on harvinainen sairaus, mutta saattaa olla vakava:

- turvotus kasvoissa, kielessä tai nielussa
- nielemisvaikeuksia

- nokkosihottumaa tai hengitysvaikeuksia

Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy yleisiä haittavaikutuksia kuten heitehuimausta, tai huonovointisuutta tai oksentelua. Lääkärisi saattaa vähentää annostasi tai lopettaa sinulle annettavan Ranexa-hoidon.

Muita mahdollisesti esiintyviä haittavaikutuksia ovat:

Yleisiä haittavaikutuksia (esiintyy 1-10 käyttäjällä 100:sta) ovat:

Ummetus
Heitehuimaus
Päänsärky
Huonovointisuus, oksentelu
Heikotuksen tunne

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy 1-10 käyttäjällä 1 000:sta) ovat:

Aistimusten muutokset
Ahdistuneisuus, nukkumisvaikeudet, sekavuustila, aistiharhat
Hämärtynyt näkö, näköhäiriöt
Aistien muutokset (kosketus- tai makuaisti), vapina, väsymyksen tai velttouden tunne, uneliaisuus tai raukeus, pyörtyminen tai pyöritys, heitehuimaus seisomaan noustessa
Tumma virtsa, verta virtsassa, virtsaamisvaikeudet
Dehydraatio
Hengitysvaikeudet, yskä, nenäverenvuoto
Kahtena näkeminen
Liiallinen hikoilu, kutina
Turvotuksen tai pöhöttyneisyyden tunne
Kuumat aallot, alhainen verenpaine
Kreatiniini-nimisen aineen tai urean lisääntyminen veressäsi, verihiutale- tai valkosolutasojen nousu, sydämen EKG-muutokset
Nivelturvotus, kipu raajoissa
Ruokahaluttomuus ja/tai painon lasku
Lihaskrampit, lihasheikkous
Korvissa soiminen ja/tai pyörreksissä olemisen tunne
Mahakipu tai -vaivat, ruoansulatusvaivat, suun kuivuminen, tai ilmavaivat

Harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyy 1-10 käyttäjällä 10 000:sta) ovat:

Virtsaamiskyvyttömyys
Maksan epänormaalit laboratorioarvot
Äkillinen munuaisten toimintahäiriö
Hajuaistin muutos, suun tai huulten tunnottomuus, huonontunut kuulo
Kylmä hiki, ihottuma
Koordinaation häiriöt
Verenpaineen lasku seisomaan noustessa
Tajunnan aleneminen tai menetys
Desorientaatio
Kylmän tunne käsissä ja alaraajoissa
Nokkosihottuma, allergiset ihoreaktiot
Impotenssi
Kyvyttömyys kävellä tasapainohäiriöiden vuoksi
Haima- tai suolitulehdus
Muistinmenetys
Puristava tunne nielussa
Matala veren natriumpitoisuus (hyponatremia), joka voi aiheuttaa väsymystä ja sekavuutta, lihasten nykimistä, kouristuksia, ja kooman

Yleisyydeltään tuntemattomia haittavaikutuksia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) ovat:

Lihaskrampit tai -supistukset (myoklonus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. RANEXAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa sekä pakkauksen ja pullon kyljessä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ranexa sisältää

Ranexan vaikuttava aine on ranolatsiini. Yksi tabletti sisältää 375 mg, 500 mg tai 750 mg ranolatsiinia.

Muut aineet ovat: hypromelloosi, magnesiumstearaatti, metakryylihapo-etyyliakrylaatti-kopolymeeri, mikrokiteinen selluloosa, natriumhydroksidi, titaanidioksidi ja karnaubavaha.

Tabletin vahvuudesta riippuen tabletin päällys sisältää myös:

375 mg:n tabletti: makrogoli, polysorbaatti 80, sininen #2/indigokarmiini alumiinilakka (E132)

500 mg:n tabletti: makrogoli, talkki, osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172)

750 mg:n tabletti: glyseroltriasetaatti, laktoosimonohydraatti, sininen #1/briljantin sininen FCF alumiinilakka (E133) ja keltainen #5/tartratsiini-alumiinilakka (E102)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ranexa- depottabletit ovat soikionmuotoisia tabletteja.

375 mg:n tabletit ovat vaalean sinisiä ja niissä on toisella puolella kaiverrus 375.

500 mg:n tabletit ovat vaalean oranssin värisiä ja niissä on toisella puolella kaiverrus 500.

750 mg:n tabletit ovat vaalean vihreitä ja niissä on toisella puolella kaiverrus 750.

Ranexa toimitetaan pakkauksissa sisältäen 30, 60, tai 100 tablettia, jotka ovat läpipainopakkaukselyyissä tai 60 tabletin muovipulloissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

Valmistaja

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

tai

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.