

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 375 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 375 mg ranolazina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Blijedoplave ovalne tablete s utisnutim natpisom 375 s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ranexa je indicirana kod odraslih kao dodatna terapija za simptomatsko liječenje bolesnika sa stabilnom anginom pectoris čija bolest nije odgovarajuće kontrolirana ili koji imaju nepodnošljivost na lijekove prve linije terapije angine (kao što su beta-blokatori i/ili kalcijevi antagonisti).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ranexa je dostupna u obliku tableta s produljenim oslobađanjem od 375 mg, 500 mg i 750 mg.

Odrasli: Preporučena početna doza Ranexa je 375 mg dva puta dnevno. Nakon 2–4 tjedna, dozu treba postupno povećavati na 500 mg dvaput dnevno i, ovisno o bolesnikovom odgovoru, postupno ju dalje povećavati do maksimalne doze od 750 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnik osjeti nuspojave vezane uz lijek (npr. omaglicu, mučninu ili povraćanje), može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexa na 500 mg ili 375 mg dvaput dnevno. Ako simptomi ne nestanu nakon smanjenja doze, liječenje treba prekinuti.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp): Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika liječenih umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. diltiazemom, flukonazolom, eritromicinom) ili inhibitorima P-gp (npr. verapamilom, ciklosporinom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega: Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 5.2). Ranexa je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre: Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ranexa je kontraindicirana kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Starije osobe: Prilagođavanje doze kod starijih bolesnika treba provoditi pažljivo (vidjeti dio 4.4). Ekspozicija starijih osoba ranolazinu može biti povećana zbog smanjene funkcije bubrega uzrokovane

životnom dobi (vidjeti dio 5.2). Kod starijih osoba je zabilježena povećana incidencija nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Niska tjelesna težina: Incidencija nuspojava bila je veća kod bolesnika niske tjelesne težine (≤ 60 kg). Prilagođavanje doze kod bolesnika niske tjelesne težine treba provoditi pažljivo (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 5.2).

Kongestivno zatajenje srca: Kod bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III-IV) treba pažljivo prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ranexe kod djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete Ranexa treba progutati cijele i ne smiju se drobiti, lomiti niti žvakati. Mogu se uzeti uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Umjereno ili teško oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istovremena primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, inhibitora HIV proteaze, klaritromicina, telitromicina, nefazodona) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Istovremena primjena antiaritmika skupine Ia (npr. kinidina) ili skupine III (npr. dofetilida, sotalola), osim amiodarona.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez kod propisivanja ili povećavanja doze ranolazina bolesnicima kod kojih se očekuje povećana ekspozicija:

- Kod istovremene primjene umjerenih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod istovremene primjene inhibitora P-gp (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod blagog oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod starijih osoba (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod osoba niske tjelesne težine (≤ 60 kg) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III–IV) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Kod bolesnika s kombinacijom ovih faktora može se očekivati dodatno povećana ekspozicija.

Vjerojatna je pojava nuspojava ovisnih o dozi. Ako se Ranexa koristi kod bolesnika s nekoliko od ovih faktora rizika, treba često provoditi praćenje nuspojava, smanjiti dozu ili, ako je potrebno, prekinuti liječenje.

Rizik povećane ekspozicije koja bi mogla dovesti do nuspojava kod ovih podskupina bolesnika veći je kod bolesnika kod kojih ne postoji aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) nego kod osoba sa sposobnošću metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori) (vidjeti dio 5.2). Navedene mjere opreza temelje se na riziku kod bolesnika bez aktivnosti CYP2D6, i potrebne su kad je CYP2D6 status nepoznat. Potreba za mjerama opreza manja je kod bolesnika koji su jaki metabolizatori CYP2D6. Ako je CYP2D6 status bolesnika bio određen (npr. genotipiziranjem) ili je od prije poznato da je bolesnik jaki metabolizator, Ranexa se kod tih bolesnika može koristiti uz oprez ako imaju kombinaciju nekoliko prethodno navedenih faktora rizika.

Produljeni QT interval: Ranolazin blokira I_{Kr} i produljuje QTc interval, ovisno o dozi. Analiza temeljena na kombiniranim podacima dobivenim iz populacije bolesnika i zdravih dobrovoljaca pokazala je da je krivulja odnosa koncentracije u plazmi i QTc-a procijenjena na 2,4 msec na 1000 ng/ml, što je otprilike jednako povećanju od 2 do 7 msec iznad raspona koncentracije ranolazina u plazmi kod doze 500 do 1000 mg dvaput dnevno. Zbog toga treba postupati uz oprez kod bolesnika s urođenim ili obiteljski prisutnim sindromom dugog QT intervala u povijesti bolesti, kod bolesnika s poznatim stečenim produljenjem QT intervala i kod bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval (vidjeti također dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima: Očekuje se da će istovremena primjena induktora CYP3A4 umanjiti djelotvornost. Ranexa se ne smije koristiti kod bolesnika liječenih induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, gospinom travom) (vidjeti dio 4.5).

Oštećena funkcija bubrega: Funkcija bubrega smanjuje se sa životnom dobi i zato je važno tijekom liječenja ranolazinom provjeravati funkciju bubrega u redovnim intervalima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.8, i 5.2).

Natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na ranolazin

Inhibitori CYP3A4 ili P-gp: Ranolazin je supstrat citokroma CYP3A4. Inhibitori CYP3A4 povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Potencijal pojave nuspojava povezanih s dozom (npr. mučnine, omaglice) može se također povećati kod povećanih koncentracija u plazmi. Istovremeno liječenje ketokonazolom 200 mg dvaput dnevno povećalo je površinu ispod krivulje (AUC) ranolazina 3,0 do 3,9 puta tijekom liječenja ranolazinom. Kombinacija ranolazina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, posakonazolom, inhibitorima HIV proteaze, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Sok od grejpa je također snažan inhibitor CYP3A4.

Diltiazem (180 do 360 mg jednom dnevno), umjereno snažan inhibitor CYP3A4, dovodi do povećanja prosječnih koncentracija ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže od 1,5 to 2,4 puta, ovisno o dozi diltiazema. Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze Ranexe kod bolesnika liječenih diltiazemom i drugim umjereno snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. eritromicinom, flukonazolom). Može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexe (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ranolazin je supstrat za P-gp. Inhibitori P-gp-a (npr. ciklosporin, verapamil) povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Verapamil (120 mg tri puta dnevno) povećava koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže 2,2 puta. Pažljivo prilagođavanje doze Ranexe preporučuje se kod bolesnika liječenih inhibitorima P-gp-a. Može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexe (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Induktori CYP3A4: Rifampicin (600 mg jednom dnevno) smanjuje koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže za otprilike 95%. Treba izbjegavati početak liječenja Ranexom tijekom primjene induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, fenobarbitala, karbamazepina, gospine trave) (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP2D6: CYP2D6 djelomično metabolizira ranolazin; stoga inhibitori ovog enzima mogu povećati koncentracije ranolazina u plazmi. Paroksetin, snažni inhibitor CYP2D6, u dozi od 20 mg jednom dnevno, povećao je koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže, primijenjenog dvaput dnevno u dozi od 1000 mg, prosječno 1,2 puta. Usprkos tome, prilagođavanje doze nije potrebno. Kod doze ranolazina od 500 mg dva puta dnevno, istovremena primjena snažnog inhibitora

CYP2D6 može dovesti do povećanja površine ispod krivulje (PIK) ranolazina za oko 62%.

Utjecaj ranolazina na druge lijekove

Ranolazin je umjeren do snažan inhibitor P-gp-a i blag inhibitor CYP3A4 pa može povećati koncentracije P-gp-a ili CYP3A4 supstrata u plazmi. Distribucija u tkivima lijekova koji se prenose P-gp-om može biti povećana.

Može biti potrebna prilagodba doze osjetljivih CYP3A4 supstrata (npr. simvastatina, lovastatina) i CYP3A4 supstrata s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa, everolimusa) jer Ranexa može povisiti koncentraciju tih lijekova u plazmi.

Raspoloživi podaci upućuju na to da je ranolazin blag inhibitor CYP2D6. Uzimanje Ranexe 750 mg dvaput dnevno povećava koncentraciju metoprolola u plazmi 1,8 puta. Stoga ekspozicija metoprololu ili drugim supstratima CYP2D6 (npr. propafenonu i flekainidu ili, u manjoj mjeri, tricikličkim antidepresivima i antipsihoticima) može biti povećana kod istovremene primjene Ranexe pa mogu biti potrebne manje doze tih lijekova.

Moguća inhibicija CYP2B6 nije procjenjivana. Preporučuje se oprez tijekom istovremene primjene sa supstratima CYP2B6 (npr. bupropionom, efavirenzom, ciklofosamidom).

Digoksin: kod istovremene primjene Ranexe i digoksina zabilježeno je povećanje koncentracija digoksina u plazmi prosječno 1,5 puta. Zbog toga treba pratiti razine digoksina nakon započinjanja i završetka liječenja Ranexom.

Simvastatin: Metabolizam i klirens simvastatina izrazito su ovisni o CYP3A4. Ranexa primijenjena u dozi od 1000 mg dvaput dnevno povisila je koncentracije simvastatin laktona u plazmi, simvastatinske kiseline oko 2 puta. S visokim dozama simvastatina povezana je rabdomioliza. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi rabdomiolize kod bolesnika koji dobivaju Ranexu i simvastatin. Kod bolesnika koji uzimaju bilo koju dozu Ranexe treba ograničiti dozu simvastatina na 20 mg jednom dnevno.

Atorvastatin: Ranexa primijenjena u dozi od 1000 mg dvaput dnevno povećala je C_{max} i AUC atorvastatina primijenjenog u dozi od 80 mg jednom dnevno 1,4 odnosno 1,3 puta i promijenila je C_{max} i AUC metabolita atorvastatina manje od 35%. Kod bolesnika koji uzimaju Ranexu treba razmotriti ograničenje doze atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.

Kod bolesnika koji uzimaju Ranexu treba razmotriti ograničenje doza drugih statina koji se metaboliziraju CYP3A4 enzimima (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: nakon primjene ranolazina u plazmi bolesnika primijećene su povišene koncentracije takrolimusa, CYP3A4 supstrata. Kada se istodobno daju Ranexa i takrolimus, preporučuje se praćenje razina takrolimusa u krvi i u skladu s tim, prilagodba doze takrolimusa. Isto se preporučuje i za druge CYP3A4 supstrate s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Lijekovi koji se prenose pomoću organskog kationskog prijenosnika-2 (engl. *Organic Cation Transporter-2, OCT2*): Kod bolesnika s diabetesom mellitusom tipa 2 se izloženost metforminu u plazmi (u dozi od 1000 mg, dvaput dnevno) povećala 1,4 odnosno 1,8 puta kada su istodobno uzimali RANEXU 500 mg odnosno 1000 mg dvaput dnevno. Izloženost drugim OCT2 supstratima, uključujući pindolol i vareniklin, može biti promijenjena na sličan način.

Postoji teoretski rizik da bi istovremeno liječenje ranolazinom i drugim lijekovima za koje je poznato da produžuju QTc interval moglo dovesti do farmakodinamičke interakcije i povećati mogući rizik od ventrikularnih aritmija. Primjeri takvih lijekova uključuju određene antihistaminike (npr. terfenadin,

astemizol, mizolastin), određene antiaritmike (npr. kinidin, disopiramid, prokainamid), eritromicin i triciklične antidepresive (npr. imipramin, doksepin, amitriptilin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Podaci o primjeni ranolazina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ranexa se ne bi smjela primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije neophodno.

Dojenje: Nije poznato izlučuje li se ranolazin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u štakora pokazali su da se ranolazin izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Ranexa se ne bi smjela primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost: Reproductivna ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3). Učinak ranolazina na plodnost čovjeka nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja Ranexe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ranexa može uzrokovati omaglicu, zamagljen vid, diplopiju, konfuzno stanje, poremećenu koordinaciju pokreta i halucinacije (vidjeti dio 4.8), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave kod bolesnika koji primaju Ranexu općenito su blage do umjerene i često se razvijaju tijekom prva 2 tjedna liječenja. Zabilježene su tijekom faze III kliničkog ispitivanja, koja je uključivala ukupno 1030 bolesnika s kroničnom anginom pektoris liječenih Ranexom.

Nuspojave, za koje se smatra da je moguća povezanost s liječenjem, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: anoreksija, smanjen apetit, dehidracija.

Rijetko: hiponatremija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost, nesanica, konfuzno stanje, halucinacije.

Rijetko: dezorijentiranost.

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja.

Manje često: letargija, sinkopa, hipoestezija, pospanost, tremor, posturalna vrtoglavica, parestezija.

Rijetko: amnezija, smanjena razina svijesti, nesvjestica, poremećena koordinacija pokreta, poremećeno hodanje, parosmija.

Nepoznato: mioklonus.

Poremećaji oka

Manje često: zamagljen vid, poremećaji vida, diplopija.

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica, tinitus.

Rijetko: slabiji sluh.

Krvožilni poremećaji

Manje često: navale vrućine, hipotenzija.

Rijetko: periferna hladnoća, ortostatska hipotenzija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Manje često: dispneja, kašalj, epistaksa.

Rijetko: stezanje u grlu.

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, povraćanje, mučnina.

Manje često: bolovi u abdomenu, suhoća usta, dispepsija, flatulencija, želučane smetnje.

Rijetko: pankreatitis, erozivni duodenitis, oralna hipoestezija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: pruritus, hiperhidroza.

Rijetko: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, hladni znoj, osip.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: bolovi u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, mišićna slabost.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: dizurija, hematurija, kromaturija.

Rijetko: akutno bubrežno zatajenje, retencija urina.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija.

Manje često: umor, periferni edemi.

Pretrage

Manje često: povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, produljen korigirani QT interval, povišen broj trombocita ili leukocita, smanjenje tjelesne težine.

Rijetko: povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Profil nuspojava općenito je bio sličan u ispitivanju MERLIN-TIMI 36. U ovom dugoročnom ispitivanju također je zabilježeno akutno zatajenje bubrega s učestalošću manjom od 1% kod bolesnika koji su primali placebo i ranolazin. Procjene kod bolesnika za koje se može smatrati da imaju veći rizik od nuspojava tijekom liječenja drugim lijekovima protiv angine pektoris, npr. kod bolesnika s dijabetesom, zatajenjem srca NYHA klase I i II ili opstruktivnom bolesti dišnih putova, potvrdile su da ta stanja nisu bila povezana s klinički značajnim povećanjem učestalosti nuspojava.

Uočena je povećana incidencija štetnih događaja kod bolesnika liječenih ranolazinom u ispitivanju RIVER-PCI (vidjeti dio 5.1), u kojem je bolesnicima s nepotpunom revaskularizacijom nakon PCI-a dan ranolazin do 1000 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom oko 70 tjedana. U ovom je ispitivanju bila veća stopa prijavljivanja kongestivnog srčanog zatajenja u skupini na ranolazinu (2,2% u odnosu na 1,0% na placebo). Tranzitorna ishemička ataka se također pojavila češće kod bolesnika liječenih ranolazinom od 1000 mg dvaput dnevno u usporedbi s placebom (1,0% u odnosu na 0,2%); međutim, incidencija moždanog udara bila je slična u obje skupine (ranolazin 1,7% u odnosu na placebo 1,5%).

Stariji bolesnici, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i bolesnici niske tjelesne težine: Općenito su se nuspojave pojavljivale češće kod starijih bolesnika i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega; međutim, vrste nuspojave kod ovih podskupina bile su slične uočenima u općoj populaciji. Među najčešće zabilježenim nuspojavama, slijedeće su se nuspojave pojavljivale češće kod primjene Ranexe

(učestalosti su korigirane u odnosu na placebo) kod starijih (≥ 75 godina života) nego kod mlađih bolesnika (< 75 godina života): konstipacija (8% u odnosu na 5%), mučnina (6% u odnosu na 3%), hipotenzija (5% u odnosu na 1%), i povraćanje (4% u odnosu na 1%).

Kod bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 –80 ml/min) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), najčešće zabilježene nuspojave i njihove učestalosti korigirane u odnosu na placebo uključivale su: konstipaciju (8% u odnosu na 4%), omaglicu (7% u odnosu na 5%) i mučninu (4% u odnosu na 2%).

Općenito, vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih kod bolesnika s niskom tjelesnom težinom (≤ 60 kg) bile su slične kao kod bolesnika veće tjelesne težine (> 60 kg); međutim, učestalosti korigirane u odnosu na placebo sljedećih čestih nuspojava bile su veće kod bolesnika niske tjelesne težine nego kod bolesnika veće tjelesne težine: mučnina (14% u odnosu na 2%), povraćanje (6% u odnosu na 1%) i hipotenzija (4% u odnosu na 2%).

Laboratorijski nalazi: Mala, reverzibilna povišenja razine kreatinina u serumu koja nisu klinički značajna uočena su kod zdravih ispitanika i bolesnika liječenih Ranexom. S tim nalazima nije bila povezana bubrežna toksičnost. Ispitivanje bubrežne funkcije kod zdravih dobrovoljaca pokazalo je smanjenje klirensa kreatinina bez promjene brzine glomerularne filtracije što je konzistentno s inhibicijom izlučivanja kreatinina preko bubrežnih tubula.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U istraživanju podnošljivosti visokih peroralno primijenjenih doza kod bolesnika od angine pektoris, incidencija omaglice, mučnine i povraćanja povećavala se ovisno o dozi. U intravenskom ispitivanju predoziranja kod zdravih dobrovoljaca, pored tih nuspojava uočena je diplopija, letargija i sinkopa. U slučaju predoziranja bolesnika treba pažljivo pratiti i liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

Oko 62% ranolazina se veže na proteine plazme i zbog toga potpun klirens hemodijalizom nije vjerojatan.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su namjerna predoziranja samo s lijekom Ranexa ili u kombinaciji s drugim lijekovima, sa smrtnim ishodom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na srce, ATK oznaka: C01EB18

Mehanizam djelovanja: Mehanizam djelovanja ranolazina uvelike je nepoznat. Ranolazin može imati određene antianginalne učinke inhibicijom kasne natrijske struje u srčanim stanicama. To smanjuje intracelularno nakupljanje natrija i posljedično smanjuje nakupljanje intracelularnog kalcija. Smatra se da ranolazin, djelujući na smanjenje kasne natrijske struje, smanjuje ove unutarstanične ionske neravnoteže za vrijeme ishemijske. Očekuje se da ovo smanjenje nakupljanja unutarstaničnog kalcija poboljšava relaksaciju miokarda i time smanjuje dijastolički tonus lijeve klijetke. Klinički dokaz inhibicije kasnog protoka natrija pomoću ranolazina nalazi se u značajnom skraćenju QTc intervala i poboljšanju dijastoličke relaksacije u otvorenoj studiji na 5 bolesnika sa sindromom dugog QT (LQT3 sa SCN5A Δ KPQ mutacijom gena).

Ovi učinci ne ovise o promjenama brzine srčanih otkucaja, krvnog tlaka ili vazodilataciji.

Farmakodinamički učinci

Hemodinamički učinci: Minimalno smanjenje srednjeg broja srčanih otkucaja (< 2 otkucaja u minuti) i srednjeg sistoličkog krvnog tlaka (< 3 mm Hg) uočeno je u kontroliranim istraživanjima kod bolesnika liječenih samo ranolazinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv angine pektoris.

Djelovanje na elektrokardiogram: Kod bolesnika liječenih Ranexom uočeno je produljenje QTc intervala, ovisno o dozi i koncentraciji u plazmi (oko 6 msec kod doze od 1000 mg dvaput dnevno), smanjenje amplitude T vala i, u nekim slučajevima, šiljastih T valova. Smatra se da je djelovanje ranolazina na površinski elektrokardiogram posljedica inhibicije brzo-ispravljajućeg protoka kalija, koji produljuje akcijski potencijal ventrikula i inhibicije kasnog protoka natrija, koji skraćuje akcijski potencijal ventrikula. Analiza kombiniranih podataka na populaciji od 1308 bolesnika i zdravih dobrovoljaca pokazala je srednje produljenje QTc za 2,4 msec od početnih vrijednosti kod koncentracije ranolazina u plazmi od 1000 ng/ml. Ova je vrijednost konzistentna s podacima iz pivotalnih kliničkih istraživanja, kod kojih su srednje promjene od početnih vrijednosti u QTcF (korekcija prema Fridericiji) nakon doza od 500 i 750 mg dvaput dnevno bile 1,9, odnosno 4,9 msec. Promjene su bile veće kod bolesnika s klinički značajnom oštećenom jetrenom funkcijom.

U velikom istraživanju ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 bolesnika s nestabilnom anginom ili akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI), nije bilo razlike između Ranexe i placeba u pogledu mortaliteta svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), nagle srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) niti učestalosti simptomatski dokumentiranih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%).

Tijekom 7-dnevnog praćenja Holterom 3162 bolesnika liječenih Ranexom u istraživanju MERLIN-TIMI 36 nisu uočeni proaritmijski učinci. Postojala je značajno manja incidencija aritmija kod bolesnika liječenih Ranexom (80%) u odnosu na placebo (87%), uključujući ventrikularnu tahikardiju ≥ 8 otkucaja (5% u odnosu na 8%).

Klinička djelotvornost i sigurnost: Klinička ispitivanja su pokazala djelotvornost i sigurnost Ranexe u liječenju bolesnika s kroničnom anginom pektoris, bilo kao jedinog lijeka ili kad je korist od drugih lijekova protiv angine pektoris bila manja od optimalne.

U pivotalnom istraživanju, CARISA, Ranexa je bila dodatni lijek, uz atenolol 50 mg jednom dnevno, amlodipin 5 mg jednom dnevno i diltiazem 180 mg jednom dnevno. Osamsto dvadeset tri bolesnika (od toga 23% žena) nasumce je odabrano da 12 tjedana primaju Ranexu 750 mg dvaput dnevno, 1000 mg dvaput dnevno ili placebo. Ranexa je kao dodatni lijek u obje doze pokazala veću djelotvornost od placeba u produljenju vremena opterećenja nakon 12 tjedana. Međutim, između dvije doze Ranexe nije bilo razlike u trajanju opterećenja (24 sekunde u odnosu na placebo; $p \leq 0,03$).

U usporedbi s placebom Ranexa je dovela do značajnog tjednog smanjenja broja napadaja angine pektoris i korištenja nitroglicerina kratkog djelovanja. Tijekom liječenja se nije razvila tolerancija na ranolazin, a nakon naglog prekida terapije nije došlo do povećane učestalosti napadaja angine pektoris. Produljenje trajanja opterećenja kod žena iznosilo je oko 33% produljenja kod muškaraca pri dozi od 1000 mg dvaput dnevno. Međutim, i kod žena i kod muškaraca došlo je do sličnog smanjenja učestalosti napadaja angine pektoris i korištenja nitroglicerina. Uzimajući u obzir nuspojave ovisne o dozi i sličnu djelotvornost doza od 750 i 1000 mg dvaput dnevno, preporučuje se maksimalna doza od 750 mg dvaput dnevno.

U drugom istraživanju, ERICA, Ranexa je bila dodatni lijek, uz amlodipin 10 mg jednom dnevno (maksimalna doza propisana uputom). Petsto šezdeset pet bolesnika nasumce je odabrano da primaju početnu dozu Ranexe 500 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom 1 tjedna, nakon čega je slijedilo 6 tjedana liječenja s 1000 mg dvaput dnevno ili placebom, uz istovremeno liječenje s 10 mg amlodipina

jednom dnevno. Pored toga, 45% ispitanika također je primalo nitrate dugog djelovanja. U usporedbi s placeboom Ranexa je dovela do značajnog tjednog smanjenja broja napadaja angine pektoris ($p = 0,028$) i korištenja nitroglicerina kratkog djelovanja ($p = 0,014$). Prosječni broj napadaja angine pektoris i broj korištenih tableta nitroglicerina smanjio se za oko jedan tjedno.

U glavnom istraživanju provedenom radi određivanja doze, MARISA, ranolazin je korišten kao monoterapija. Stotinu devedeset i jedan bolesnik odabran je da prima nasumce Ranexu 500 mg dvaput dnevno, 1000 mg dvaput dnevno, 1500 mg dvaput dnevno ili placebo, tijekom 1 tjedna, u križno dizajniranom ispitivanju. Ranexa je bila značajno superiorna placebo u produljenju vremena opterećenja, vremena do nastanka angine te vremena do spuštanja ST spojnice za 1 mm u svim ispitivanim dozama uz uočen odnos doza-odgovor. Produljenje trajanja opterećenja bilo je statistički značajno u usporedbi s placeboom kod sve tri doze ranolazina, od 24 sekunde kod doze od 500 mg dvaput dnevno do 46 sekundi kod doze od 1500 mg dvaput dnevno, pokazujući odnos doza-odgovor. U ovom istraživanju trajanje opterećenja bilo je najdulje kod skupine koja je primala 1500 mg; međutim, postojalo je neproporcionalno povećanje učestalosti nuspojava, tako da korištenje doze od 1500 mg nije dalje ispitivano.

U velikom istraživanju ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 bolesnika s nestabilnom anginom ili akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) nije bilo razlike u riziku od smrtnosti od svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), nagle srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) niti učestalosti simptomatskih dokumentiranih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%) između Ranexa i placeba kad su bili korišteni kao dodatna terapija uz standardnu (uključujući beta-blokatore, blokatore kalcijevih kanala, nitrate, antitrombocitne lijekove, hipolipemike i ACE inhibitore). Oko polovice bolesnika u istraživanju MERLIN-TIMI 36 imalo je anginu pektoris u anamnezi. Rezultati istraživanja pokazali su da je trajanje opterećenja bilo 31 sekundu dulje kod bolesnika koji su primali ranolazin u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p = 0,002$). Seattle Angina upitnik pokazao je značajan učinak na nekoliko razina, uključujući učestalost pojave angine pektoris ($p < 0,001$) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo.

U kontrolirana klinička istraživanja bio je uključen mali broj bolesnika koji nisu bijele rase pa se zbog toga ne mogu izvoditi zaključci u pogledu učinka i sigurnosti lijeka kod drugih rasa.

U fazi 3, dvostruko slijepog, placeboom kontroliranog, događajima uvjetovanog ispitivanja (RIVER-PCI) na 2604 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina, s anamnezom kronične angine i nepotpune revaskularizacije nakon perkutane koronarne intervencije (PCI), bolesnicima je postupno povećavana doza do 1000 mg dvaput dnevno (neodobreno doziranje u važećem SmPC-u). Nije došlo do značajnih razlika u mjeri kompozitnog primarnog ishoda (vrijeme do prvog pojavljivanja revaskularizacije potaknute ishemijskom ili hospitalizacije potaknute ishemijskom bez revaskularizacije) u skupini na ranolazinu (26,2%) u odnosu na skupinu na placebo (28,3%), omjer hazarda 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. Rizik od smrti bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti ili velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) te hospitalizacije zbog srčanog zatajenja bio je sličan u ispitivanim skupinama u ukupnoj populaciji; međutim, MACE je češće prijavljen kod bolesnika u dobi ≥ 75 godina liječenih ranolazinom u odnosu na placebo (17,0% u odnosu na 11,3%); dodatno, brojčano se povećala smrtnost od bilo kojeg uzroka kod bolesnika u dobi ≥ 75 godina (9,2% u odnosu na 5,1%), $p=0,074$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene Ranexa, vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) uobičajeno se bilježe nakon 2 i 6 sati. Stanje dinamičke ravnoteže općenito se postiže unutar 3 dana od primjene doze dvaput dnevno.

Apsorpcija: Srednja apsolutna bioraspodivnost ranolazina nakon peroralne primjene tableta ranolazina s brzim otpuštanjem iznosila je 35–50%, uz veliku individualnu varijabilnost. Ekspozicija Ranexi povećava se više nego proporcionalno dozi. S povećanjem doze od 500 mg na 1000 mg dvaput dnevno, došlo je do povećanja AUC u stanju dinamičke ravnoteže od 2,5 do 3 puta. U farmakokinetičkom istraživanju na zdravim dobrovoljcima, C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bila je u

prosjeku oko 1770 (SD 1040) ng/ml, dok je AUC_{0-12} u stanju dinamičke ravnoteže bio u prosjeku 13700 (SD 8290) ng x h/ml nakon doze od 500 mg dvaput dnevno. Hrana ne utječe na brzinu i opsežnost apsorpcije ranolazina.

Distribucija: Oko 62% ranolazina veže se na proteine plazme, prvenstveno na alfa-1 kiseli glikoprotein i slabo na albumin. Srednji volumen raspodjele (V_{ss}) u stanju dinamičke ravnoteže je oko 180 l.

Eliminacija: Ranolazin se prvenstveno eliminira metaboliziranjem. Manje od 5% doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu i stolici. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 500 mg [^{14}C]-ranolazina kod zdravih ispitanika, 73% radioaktivnosti pronađeno je u urinu, a 25% u stolici.

Klirens ranolazina ovisan je o dozi i smanjuje se kod povećanja doze. Poluvrijeme eliminacije je oko 2–3 sata nakon intravenske primjene. Završno poluvrijeme eliminacije u stanju dinamičke ravnoteže nakon oralne primjene ranolazina je oko 7 sati zbog ograničenja eliminacije brzinom apsorpcije.

Biotransformacija: Ranolazin je podložan brzom i opsežnom metaboliziranju. Kod zdravih mladih odraslih osoba, na ranolazin otpada 13 % radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne oralne doze od 500 mg [^{14}C]-ranolazina. Velik broj metabolita identificiran je u humanoj plazmi (47 metabolita), urinu (> 100 metabolita) i stolici (25 metabolita). Identificirano je četrnaest primarnih puteva od kojih su najznačajniji O-demetilacija i N-dealkilacija. *In vitro* istraživanja uz korištenje humanih jetrenih mikrosoma upućuju na to da se ranolazin metabolizira prvenstveno putem CYP3A4, ali i putem CYP2D6. Kod doze od 500 mg dvaput dnevno, osobe kod kojih nije prisutna aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) imale su 62% viši AUC od osoba s kapacitetom metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori). Kod doze od 1000 mg dvaput dnevno ta je razlika bila 25%.

Posebne populacije

Utjecaj različitih faktora na farmakokinetiku ranolazina ocijenjen je u procjeni populacijske farmakokinetike na 928 bolesnika s anginom pektoris i zdravih ispitanika.

Utjecaj spola: Spol nije imao klinički relevantan utjecaj na farmakokinetičke parametre.

Stariji bolesnici: Sama životna dob nije imala klinički relevantan učinak na farmakokinetičke parametre. Međutim, kod starijih osoba može postojati povećana ekspozicija ranolazinu zbog smanjenja bubrežne funkcije povezanog sa životnom dobi.

Tjelesna težina: U usporedbi s ispitanicima s tjelesnom težinom od 70 kg, procjenjuje se da je ekspozicija oko 1,4 puta veća kod ispitanika s tjelesnom težinom od 40 kg.

Kongestivno srčano zatajenje: Procjenjuje se da bolesnici s kongestivnim srčanim zatajenjem NYHA klase III i IV imaju oko 1,3 puta veće koncentracije u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega: U istraživanju u kojem je procjenjivan utjecaj funkcije bubrega na farmakokinetiku ranolazina, AUC ranolazina bio je u prosjeku 1,7 do 2 puta veći kod ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Postojala je velika varijabilnost među pojedincima u pogledu AUC-a kod ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega. AUC metabolita povećavao se sa smanjenjem funkcije bubrega. AUC jednog farmakološki aktivnog metabolita ranolazina bio je povećan 5 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U analizi populacijske farmakokinetike procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,2 puta kod ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 40 ml/min). Kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10–30 ml/min), procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,3 do 1,8 puta.

Utjecaj dijalize na farmakokinetiku ranolazina nije procjenjivan.

Oštećenje jetrene funkcije: Procjenjivana je farmakokinetika ranolazina kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ne postoje podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije. AUC ranolazina bio je nepromijenjen kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije, međutim bio je 1,8 puta povećan kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Kod tih je bolesnika bilo izraženije produljenje QT intervala.

Pedijatrijska populacija: Parametri farmakokinetike ranolazina nisu istraživani u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu uočene u kliničkim istraživanjima, ali su uočene na životinjama kod koncentracija sličnih kliničkoj ekspoziciji bile su sljedeće: ranolazin je povezan s konvulzijama i povećanom smrtnosti kod štakora i pasa kod koncentracija u plazmi oko 3 puta većih od predložene maksimalne kliničke doze.

Ispitivanja kronične toksičnosti kod štakora upućivala su na to da je liječenje povezano s promjenama na nadbubrežnoj žlijezdi kod ekspozicije neznatno višoj od one koja postoji kod kliničkih bolesnika. Ovaj učinak povezan je s povećanim koncentracijama kolesterola u plazmi. Slične promjene nisu uočene kod ljudi. Nije primijećen učinak na adreno-kortikalnu os kod ljudi.

U dugotrajnim ispitivanjima karcinogenosti kod doza ranolazina do 50 mg/kg/dnevno (150 mg/m²/dnevno) kod miševa i 150 mg/kg/dnevno (900 mg/m²/dnevno) kod štakora nije uočeno značajno povećanje incidencije bilo koje vrste tumora. Te su doze ekvivalentne 0,1 odnosno 0,8 puta maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi od 2 grama na mg/m² i predstavljaju maksimalnu toleriranu dozu kod tih vrsta.

Kod mužjaka i ženki štakora, peroralna primjena ranolazina koja je dovela do izloženosti (AUC) 3,6 odnosno 6,6 puta veće od očekivane u ljudi, nije imala učinak na plodnost.

Provedena su embriofetalna ispitivanja toksičnosti na štakorima i kunićima: nisu primijećeni učinci u fetusa kunića kada su majke bile izložene razini (AUC) ranolazina u plazmi sličnoj očekivanoj izloženosti u ljudi.

U štakora, nisu primijećeni učinci na fetuse kada su majke bile izložene 2 puta većoj razini (AUC) od očekivane izloženosti u ljudi, ali su primijećeni smanjena težina fetusa i smanjena osifikacija kada je izloženost majki bila 7,5 puta veća od izloženosti u ljudi. Postnatalni mortalitet okota nije zabilježen kada je izloženost majki koje doje bila 1,3 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi, dok je pri izloženosti koja je bila 3 puta veća zabilježen postnatalni mortalitet okota, istodobno s dokazom izlučivanja ranolazina u mlijeko štakora. Nisu primijećeni štetni učinci na novorođene štakore pri razini izloženosti sličnoj kao kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari u svim tabletama ranolazina s produljenim oslobađanjem:

karnauba vosak

hipromeloza

magnezijev stearat

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1)

celuloza, mikrokristalična

natrijev hidroksid

titanijev dioksid

Dodatne pomoćne tvari u tabletama od 375 mg:
makrogol
polisorbata 80
boja plava #2/Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blister pakiranje: 5 godina
Pakiranje u bočici: 4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij blisteri s 15 ili 20 tableta u blister kartici. Jedna kutija sadrži 2, 3 ili 5 blister kartica (30, 60 ili 100 tableta) ili jednu bočicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/462/001 60 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/002 60 tableta u bočici
EU/1/08/462/007 30 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/008 100 tableta u blister pakiranju

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. srpnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. ožujka 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg ranolazina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Svijetlonarančaste ovalne tablete s utisnutim natpisom 500 s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ranexa je indicirana kod odraslih kao dodatna terapija za simptomatsko liječenje bolesnika sa stabilnom anginom pectoris čija bolest nije odgovarajuće kontrolirana ili koji imaju nepodnošljivost na lijekove prve linije terapije angine (kao što su beta-blokatori i/ili kalcijevi antagonisti).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ranexa je dostupna u obliku tableta s produljenim oslobađanjem od 375 mg, 500 mg i 750 mg.

Odrasli: Preporučena početna doza Ranexe je 375 mg dva puta dnevno. Nakon 2–4 tjedna, dozu treba postupno povećavati na 500 mg dvaput dnevno i, ovisno o bolesnikovom odgovoru, postupno ju dalje povećavati do maksimalne doze od 750 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnik osjeti nuspojave vezane uz lijek (npr. omaglicu, mučninu ili povraćanje), može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexe na 500 mg ili 375 mg dvaput dnevno. Ako simptomi ne nestanu nakon smanjenja doze, liječenje treba prekinuti.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp): Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika liječenih umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. diltiazemom, flukonazolom, eritromicinom) ili inhibitorima P-gp (npr. verapamilom, ciklosporinom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega: Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 5.2). Ranexa je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre: Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ranexa je kontraindicirana kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Starije osobe: Prilagođavanje doze kod starijih bolesnika treba provoditi pažljivo (vidjeti dio 4.4). Ekspozicija starijih osoba ranolazinu može biti povećana zbog smanjene funkcije bubrega uzrokovane

životnom dobi (vidjeti dio 5.2). Kod starijih osoba je zabilježena povećana incidencija nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Niska tjelesna težina: Incidencija nuspojava bila je veća kod bolesnika niske tjelesne težine (≤ 60 kg). Prilagođavanje doze kod bolesnika niske tjelesne težine treba provoditi pažljivo (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 5.2).

Kongestivno zatajenje srca: Kod bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III-IV) treba pažljivo prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ranexe kod djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete Ranexa treba progutati cijele i ne smiju se drobiti, lomiti niti žvakati. Mogu se uzeti uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Umjerenom ili teško oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istovremena primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, inhibitora HIV proteaze, klaritromicina, telitromicina, nefazodona) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Istovremena primjena antiaritmika skupine Ia (npr. kinidina) ili skupine III (npr. dofetilida, sotalola), osim amiodarona.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez kod propisivanja ili povećavanja doze ranolazina bolesnicima kod kojih se očekuje povećana ekspozicija:

- Kod istovremene primjene umjerenih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod istovremene primjene inhibitora P-gp (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod blagog oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod starijih osoba (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod osoba niske tjelesne težine (≤ 60 kg) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III–IV) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Kod bolesnika s kombinacijom ovih faktora može se očekivati dodatno povećana ekspozicija.

Vjerojatna je pojava nuspojava ovisnih o dozi. Ako se Ranexa koristi kod bolesnika s nekoliko od ovih faktora rizika, treba često provoditi praćenje nuspojava, smanjiti dozu ili, ako je potrebno, prekinuti liječenje.

Rizik povećane ekspozicije koja bi mogla dovesti do nuspojava kod ovih podskupina bolesnika veći je kod bolesnika kod kojih ne postoji aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) nego kod osoba sa sposobnošću metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori) (vidjeti dio 5.2). Navedene mjere opreza temelje se na riziku kod bolesnika bez aktivnosti CYP2D6, i potrebne su kad je CYP2D6 status nepoznat. Potreba za mjerama opreza manja je kod bolesnika koji su jaki metabolizatori CYP2D6. Ako je CYP2D6 status bolesnika bio određen (npr. genotipiziranjem) ili je od prije poznato da je

bolesnik jaki metabolizator, Ranexa se kod tih bolesnika može koristiti uz oprez ako imaju kombinaciju nekoliko prethodno navedenih faktora rizika.

Produljeni QT interval: Ranolazin blokira I_{Kr} i produljuje QTc interval, ovisno o dozi. Analiza temeljena na kombiniranim podacima dobivenim iz populacije bolesnika i zdravih dobrovoljaca pokazala je da je krivulja odnosa koncentracije u plazmi i QTc-a procijenjena na 2,4 msec na 1000 ng/ml, što je otprilike jednako povećanju od 2 do 7 msec iznad raspona koncentracije ranolazina u plazmi kod doze 500 do 1000 mg dvaput dnevno. Zbog toga treba postupati uz oprez kod bolesnika s urođenim ili obiteljski prisutnim sindromom dugog QT intervala u povijesti bolesti, kod bolesnika s poznatim stečenim produljenjem QT intervala i kod bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval (vidjeti također dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima: Očekuje se da će istovremena primjena induktora CYP3A4 umanjiti djelotvornost. Ranexa se ne smije koristiti kod bolesnika liječenih induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, gospinom travom) (vidjeti dio 4.5).

Oštećena funkcija bubrega: Funkcija bubrega smanjuje se sa životnom dobi i zato je važno tijekom liječenja ranolazinom provjeravati funkciju bubrega u redovnim intervalima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.8, i 5.2).

Natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na ranolazin

Inhibitori CYP3A4 ili P-gp: Ranolazin je supstrat citokroma CYP3A4. Inhibitori CYP3A4 povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Potencijal pojave nuspojava povezanih s dozom (npr. mučnine, omaglice) može se također povećati kod povećanih koncentracija u plazmi. Istovremeno liječenje ketokonazolom 200 mg dvaput dnevno povećalo je površinu ispod krivulje (AUC) ranolazina 3,0 do 3,9 puta tijekom liječenja ranolazinom. Kombinacija ranolazina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, posakonazolom, inhibitorima HIV proteaze, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Sok od grejpa je također snažan inhibitor CYP3A4.

Diltiazem (180 do 360 mg jednom dnevno), umjereno snažan inhibitor CYP3A4, dovodi do povećanja prosječnih koncentracija ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže od 1,5 to 2,4 puta, ovisno o dozi diltiazema. Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze Ranexe kod bolesnika liječenih diltiazemom i drugim umjereno snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. eritromicinom, flukonazolom). Može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexe (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ranolazin je supstrat za P-gp. Inhibitori P-gp-a (npr. ciklosporin, verapamil) povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Verapamil (120 mg tri puta dnevno) povećava koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže 2,2 puta. Pažljivo prilagođavanje doze Ranexe preporučuje se kod bolesnika liječenih inhibitorima P-gp-a. Može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexe (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Induktori CYP3A4: Rifampicin (600 mg jednom dnevno) smanjuje koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže za otprilike 95%. Treba izbjegavati početak liječenja Ranexom tijekom primjene induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, fenobarbitala, karbamazepina, gospine trave) (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP2D6: CYP2D6 djelomično metabolizira ranolazin; stoga inhibitori ovog enzima mogu povećati koncentracije ranolazina u plazmi. Paroxetin, snažni inhibitor CYP2D6, u dozi od 20 mg jednom dnevno, povećao je koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže, primijenjenog

dvaput dnevno u dozi od 1000 mg, prosječno 1,2 puta. Usprkos tome, prilagođavanje doze nije potrebno. Kod doze ranolazina od 500 mg dva puta dnevno, istovremena primjena snažnog inhibitora CYP2D6 može dovesti do povećanja površine ispod krivulje (PIK) ranolazina za oko 62%.

Utjecaj ranolazina na druge lijekove

Ranolazin je umjeren do snažan inhibitor P-gp-a i blag inhibitor CYP3A4 pa može povećati koncentracije P-gp-a ili CYP3A4 supstrata u plazmi. Distribucija u tkivima lijekova koji se prenose P-gp-om može biti povećana.

Može biti potrebna prilagodba doze osjetljivih CYP3A4 supstrata (npr. simvastatina, lovastatina) i CYP3A4 supstrata s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa, everolimusa) jer Ranexa može povisiti koncentraciju tih lijekova u plazmi.

Raspoloživi podaci upućuju na to da je ranolazin blag inhibitor CYP2D6. Uzimanje Ranexe 750 mg dvaput dnevno povećava koncentraciju metoprolola u plazmi 1,8 puta. Stoga ekspozicija metoprololu ili drugim supstratima CYP2D6 (npr. propafenonu i flekainidu ili, u manjoj mjeri, tricikličkim antidepressivima i antipsihoticima) može biti povećana kod istovremene primjene Ranexe pa mogu biti potrebne manje doze tih lijekova.

Moguća inhibicija CYP2B6 nije procjenjivana. Preporučuje se oprez tijekom istovremene primjene sa supstratima CYP2B6 (npr. bupropionom, efavirenzom, ciklofosamidom).

Digoksin: kod istovremene primjene Ranexe i digoksina zabilježeno je povećanje koncentracija digoksina u plazmi prosječno 1,5 puta. Zbog toga treba pratiti razine digoksina nakon započinjanja i završetka liječenja Ranexom.

Simvastatin: Metabolizam i klirens simvastatina izrazito su ovisni o CYP3A4. Ranexa primijenjena u dozi od 1000 mg dvaput dnevno povisila je koncentracije simvastatin laktona u plazmi, simvastatinske kiseline oko 2 puta. S visokim dozama simvastatina povezana je rabdomioliza. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi rabdomiolize kod bolesnika koji dobivaju Ranexu i simvastatin. Kod bolesnika koji uzimaju bilo koju dozu Ranexe treba ograničiti dozu simvastatina na 20 mg jednom dnevno.

Atorvastatin: Ranexa primijenjena u dozi od 1000 mg dvaput dnevno povećala je C_{max} i AUC atorvastatina primijenjenog u dozi od 80 mg jednom dnevno 1,4 odnosno 1,3 puta i promijenila je C_{max} i AUC metabolita atorvastatina manje od 35%. Kod bolesnika koji uzimaju Ranexu treba razmotriti ograničenje doze atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.

Kod bolesnika koji uzimaju Ranexu treba razmotriti ograničenje doza drugih statina koji se metaboliziraju CYP3A4 enzimima (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: nakon primjene ranolazina u plazmi bolesnika primijećene su povišene koncentracije takrolimusa, CYP3A4 supstrata. Kada se istodobno daju Ranexa i takrolimus, preporučuje se praćenje razina takrolimusa u krvi i u skladu s tim, prilagodba doze takrolimusa. Isto se preporučuje i za druge CYP3A4 supstrate s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Lijekovi koji se prenose pomoću organskog kationskog prijenosnika-2 (engl. *Organic Cation Transporter-2, OCT2*): Kod bolesnika s diabetesom mellitusom tipa 2 se izloženost metforminu u plazmi (u dozi od 1000 mg, dvaput dnevno) povećala 1,4 odnosno 1,8 puta kada su istodobno uzimali RANEXU 500 mg odnosno 1000 mg dvaput dnevno. Izloženost drugim OCT2 supstratima, uključujući pindolol i vareniklin, može biti promijenjena na sličan način.

Postoji teoretski rizik da bi istovremeno liječenje s ranolazinom i drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval moglo dovesti do farmakodinamičke interakcije i povećati mogući rizik od

ventrikularnih aritmija. Primjeri takvih lijekova uključuju određene antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), određene antiaritmike (npr. kinidin, disopiramid, prokainamid), eritromicin i triciklične antidepresive (npr. imipramin, doksepin, amitriptilin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Podaci o primjeni ranolazina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ranexa se ne bi smjela primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije neophodno.

Dojenje: Nije poznato izlučuje li se ranolazin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u štakora pokazali su da se ranolazin izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Ranexa se ne bi smjela primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost: Reproductivna ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3). Učinak ranolazina na plodnost čovjeka nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja Ranexe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ranexa može uzrokovati omaglicu, zamagljen vid, diplopiju, konfuzno stanje, poremećenu koordinaciju pokreta i halucinacije (vidjeti dio 4.8), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave kod bolesnika koji primaju Ranexu općenito su blage do umjerene i često se razvijaju tijekom prva 2 tjedna liječenja. Zabilježene su tijekom faze III kliničkog ispitivanja, koja je uključivala ukupno 1030 bolesnika s kroničnom anginom pektoris liječenih Ranexom.

Nuspojave, za koje se smatra da je moguća povezanost s liječenjem, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: anoreksija, smanjen apetit, dehidracija.

Rijetko: hiponatremija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost, nesanica, konfuzno stanje, halucinacije.

Rijetko: dezorijentiranost.

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja.

Manje često: letargija, sinkopa, hipoestezija, pospanost, tremor, posturalna vrtoglavica, parestezija.

Rijetko: amnezija, smanjena razina svijesti, nesvjestica, poremećena koordinacija pokreta, poremećeno hodanje, parosmija.

Nepoznato: mioklonus.

Poremećaji oka

Manje često: zamagljen vid, poremećaji vida, diplopija.

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica, tinitus.

Rijetko: slabiji sluh.

Krvožilni poremećaji

Manje često: navale vrućine, hipotenzija.

Rijetko: periferna hladnoća, ortostatska hipotenzija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Manje često: dispneja, kašalj, epistaksa.

Rijetko: stezanje u grlu.

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, povraćanje, mučnina.

Manje često: bolovi u abdomenu, suhoća usta, dispepsija, flatulencija, želučane smetnje.

Rijetko: pankreatitis, erozivni duodenitis, oralna hipoestezija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: pruritus, hiperhidroza.

Rijetko: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, hladni znoj, osip.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: bolovi u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, mišićna slabost.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: dizurija, hematurija, kromaturija.

Rijetko: akutno bubrežno zatajenje, retencija urina.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija.

Manje često: umor, periferni edemi.

Pretrage

Manje često: povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, produljen korigirani QT interval, povišen broj trombocita ili leukocita, smanjenje tjelesne težine.

Rijetko: povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Profil nuspojava općenito je bio sličan u ispitivanju MERLIN-TIMI 36. U ovom dugoročnom ispitivanju također je zabilježeno akutno zatajenje bubrega s učestalošću manjom od 1% kod bolesnika koji su primali placebo i ranolazin. Procjene kod bolesnika za koje se može smatrati da imaju veći rizik od nuspojava tijekom liječenja drugim lijekovima protiv angine pektoris, npr. kod bolesnika s dijabetesom, zatajenjem srca NYHA klase I i II ili opstruktivnom bolesti dišnih putova, potvrdile su da ta stanja nisu bila povezana s klinički značajnim povećanjem incidencije nuspojava.

Uočena je povećana incidencija štetnih događaja kod bolesnika liječenih ranolazinom u ispitivanju RIVER-PCI (vidjeti dio 5.1), u kojem je bolesnicima s nepotpunom revaskularizacijom nakon PCI-a dan ranolazin do 1000 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom oko 70 tjedana. U ovom je ispitivanju bila veća stopa prijavljivanja kongestivnog srčanog zatajenja u skupini na ranolazinu (2,2% u odnosu na 1,0% na placebo). Tranzitorna ishemička ataka se također pojavila češće kod bolesnika liječenih ranolazinom od 1000 mg dvaput dnevno u usporedbi s placebo (1,0% u odnosu na 0,2%); međutim, incidencija moždanog udara bila je slična u obje skupine (ranolazin 1,7% u odnosu na placebo 1,5%).

Stariji bolesnici, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i bolesnici niske tjelesne težine: Općenito su se nuspojave pojavljivale češće kod starijih bolesnika i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega; međutim, vrste nuspojave kod ovih podskupina bile su slične uočenima u općoj populaciji. Među

najčešće zabilježenim nuspojavama, slijedeće su se nuspojave pojavljivale češće kod primjene Ranexe (učestalosti su korigirane u odnosu na placebo) kod starijih (≥ 75 godina života) nego kod mlađih bolesnika (< 75 godina života): konstipacija (8% u odnosu na 5%), mučnina (6% u odnosu na 3%), hipotenzija (5% u odnosu na 1%), i povraćanje (4% u odnosu na 1%).

Kod bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 –80 ml/min) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), najčešće zabilježene nuspojave i njihove učestalosti korigirane u odnosu na placebo uključivale su: konstipaciju (8% u odnosu na 4%), omaglicu (7% u odnosu na 5%) i mučninu (4% u odnosu na 2%).

Općenito, vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih kod bolesnika s niskom tjelesnom težinom (≤ 60 kg) bile su slične kao kod bolesnika veće tjelesne težine (> 60 kg); međutim, učestalosti korigirane u odnosu na placebo sljedećih čestih nuspojava bile su veće kod bolesnika niske tjelesne težine nego kod bolesnika veće tjelesne težine: mučnina (14% u odnosu na 2%), povraćanje (6% u odnosu na 1%) i hipotenzija (4% u odnosu na 2%).

Laboratorijski nalazi: Mala, reverzibilna povišenja razine kreatinina u serumu koja nisu klinički značajna uočena su kod zdravih ispitanika i bolesnika liječenih Ranexom. S tim nalazima nije bila povezana bubrežna toksičnost. Ispitivanje bubrežne funkcije kod zdravih dobrovoljaca pokazalo je smanjenje klirensa kreatinina bez promjene brzine glomerularne filtracije što je konzistentno s inhibicijom izlučivanja kreatinina preko bubrežnih tubula.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U istraživanju podnošljivosti visokih peroralno primijenjenih doza kod bolesnika od angine pektoris, incidencija omaglice, mučnine i povraćanja povećavala se ovisno o dozi. U intravenskom ispitivanju predoziranja kod zdravih dobrovoljaca, pored tih nuspojava uočena je diplopija, letargija i sinkopa. U slučaju predoziranja bolesnika treba pažljivo pratiti i liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

Oko 62% ranolazina se veže na proteine plazme i zbog toga potpun klirens hemodijalizom nije vjerojatan.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su namjerna predoziranja samo s lijekom Ranexa ili u kombinaciji s drugim lijekovima, sa smrtnim ishodom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na srce, ATK oznaka: C01EB18

Mehanizam djelovanja: Mehanizam djelovanja ranolazina uvelike je nepoznat. Ranolazin može imati određene antianginalne učinke inhibicijom kasne natrijske struje u srčanim stanicama. To smanjuje intracelularno nakupljanje natrija i posljedično smanjuje nakupljanje intracelularnog kalcija. Smatra se da ranolazin, djelujući na smanjenje kasne natrijske struje, smanjuje ove unutarstanične ionske neravnoteže za vrijeme ishemijske. Očekuje se da ovo smanjenje nakupljanja unutarstaničnog kalcija poboljšava relaksaciju miokarda i time smanjuje dijastolički tonus lijeve klijetke. Klinički dokaz inhibicije kasnog protoka natrija pomoću ranolazina nalazi se u značajnom skraćenju QTc intervala i

poboljšanju dijasboličke relaksacije u otvorenoj studiji na 5 bolesnika sa sindromom dugog QT (LQT3 sa SCN5A ΔKPQ mutacijom gena).

Ovi učinci ne ovise o promjenama brzine srčanih otkucaja, krvnog tlaka ili vazodilataciji.

Farmakodinamički učinci

Hemodinamički učinci: Minimalno smanjenje srednjeg broja srčanih otkucaja (< 2 otkucaja u minuti) i srednjeg sistoličkog krvnog tlaka (< 3 mm Hg) uočeno je u kontroliranim istraživanjima kod bolesnika liječenih samo ranolazinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv angine pektorisa.

Djelovanje na elektrokardiogram: Kod bolesnika liječenih Ranexom uočeno je produljenje QTc intervala, ovisno o dozi i koncentraciji u plazmi (oko 6 msec kod doze od 1000 mg dvaput dnevno), smanjenje amplitude T vala i, u nekim slučajevima, šiljastih T valova. Smatra se da je djelovanje ranolazina na površinski elektrokardiogram posljedica inhibicije brzo-ispravljajućeg protoka kalija, koji produljuje akcijski potencijal ventrikula i inhibicije kasnog protoka natrija, koji skraćuje akcijski potencijal ventrikula. Analiza kombiniranih podataka na populaciji od 1308 bolesnika i zdravih dobrovoljaca pokazala je srednje produljenje QTc za 2,4 msec od početnih vrijednosti kod koncentracije ranolazina u plazmi od 1000 ng/ml. Ova je vrijednost konzistentna s podacima iz pivotalnih kliničkih istraživanja, kod kojih su srednje promjene od početnih vrijednosti u QTcF (korekcija prema Fridericiji) nakon doza od 500 i 750 mg dvaput dnevno bile 1,9, odnosno 4,9 msec. Promjene su bile veće kod bolesnika s klinički značajnom oštećenom jetrenom funkcijom.

U velikom istraživanju ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 bolesnika s nestabilnom anginom ili akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI), nije bilo razlike između Ranexa i placeba u pogledu mortaliteta svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), nagle srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) niti učestalosti simptomatski dokumentiranih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%).

Tijekom 7-dnevnog praćenja Holterom 3162 bolesnika liječenih Ranexom u istraživanju MERLIN-TIMI 36 nisu uočeni proaritmijski učinci. Postojala je značajno manja incidencija aritmija kod bolesnika liječenih Ranexom (80%) u odnosu na placebo (87%), uključujući ventrikularnu tahikardiju ≥ 8 otkucaja (5% u odnosu na 8%).

Klinička djelotvornost i sigurnost: Klinička ispitivanja su pokazala djelotvornost i sigurnost Ranexa u liječenju bolesnika s kroničnom anginom pektorisa, bilo kao jedinog lijeka ili kad je korist od drugih lijekova protiv angine pektorisa bila manja od optimalne.

U pivotalnom istraživanju, CARISA, Ranexa je bila dodatni lijek, uz atenolol 50 mg jednom dnevno, amlodipin 5 mg jednom dnevno i diltiazem 180 mg jednom dnevno. Osamsto dvadeset tri bolesnika (od toga 23% žena) nasumce je odabrano da 12 tjedana primaju Ranexu 750 mg dvaput dnevno, 1000 mg dvaput dnevno ili placebo. Ranexa je kao dodatni lijek u obje doze pokazala veću djelotvornost od placeba u produljenju vremena opterećenja nakon 12 tjedana. Međutim, između dvije doze Ranexa nije bilo razlike u trajanju opterećenja (24 sekunde u odnosu na placebo; $p \leq 0,03$).

U usporedbi s placebom Ranexa je dovela do značajnog tjednog smanjenja broja napadaja angine pektorisa i korištenja nitroglicerina kratkog djelovanja. Tijekom liječenja se nije razvila tolerancija na ranolazin, a nakon naglog prekida terapije nije došlo do povećane učestalosti napadaja angine pektorisa. Produljenje trajanja opterećenja kod žena iznosilo je oko 33% produljenja kod muškaraca pri dozi od 1000 mg dvaput dnevno. Međutim, i kod žena i kod muškaraca došlo je do sličnog smanjenja učestalosti napadaja angine pektorisa i korištenja nitroglicerina. Uzimajući u obzir nuspojave ovisne o dozi i sličnu djelotvornost doza od 750 i 1000 mg dvaput dnevno, preporučuje se maksimalna doza od 750 mg dvaput dnevno.

U drugom istraživanju, ERICA, Ranexa je bila dodatni lijek, uz amlodipin 10 mg jednom dnevno (maksimalna doza propisana uputom). Petsto šezdeset pet bolesnika nasumce je odabrano da primaju

početnu dozu Ranexa 500 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom 1 tjedna, nakon čega je slijedilo 6 tjedana liječenja s 1000 mg dvaput dnevno ili placebo, uz istovremeno liječenje s 10 mg amlodipina jednom dnevno. Pored toga, 45% ispitanika također je primalo nitrate dugog djelovanja. U usporedbi s placeboom Ranexa je dovela do značajnog tjednog smanjenja broja napadaja angine pektoris ($p = 0,028$) i korištenja nitroglicerina kratkog djelovanja ($p = 0,014$). Prosječni broj napadaja angine pektoris i broj korištenih tableta nitroglicerina smanjio se za oko jedan tjedno.

U glavnom istraživanju provedenom radi određivanja doze, MARISA, ranolazin je korišten kao monoterapija. Stotinu devedeset i jedan bolesnik odabran je da prima nasumce Ranexu 500 mg dvaput dnevno, 1000 mg dvaput dnevno, 1500 mg dvaput dnevno ili placebo, tijekom 1 tjedna, u križno dizajniranom ispitivanju. Ranexa je bila značajno superiorna placebo u produljenju vremena opterećenja, vremena do nastanka angine te vremena do spuštanja ST spojnice za 1 mm u svim ispitivanim dozama uz uočen odnos doza-odgovor. Produljenje trajanja opterećenja bilo je statistički značajno u usporedbi s placeboom kod sve tri doze ranolazina, od 24 sekunde kod doze od 500 mg dvaput dnevno do 46 sekundi kod doze od 1500 mg dvaput dnevno, pokazujući odnos doza-odgovor. U ovom istraživanju trajanje opterećenja bilo je najdulje kod skupine koja je primala 1500 mg; međutim, postojalo je neproporcionalno povećanje učestalosti nuspojava, tako da korištenje doze od 1500 mg nije dalje ispitivano.

U velikom istraživanju ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 bolesnika s nestabilnom anginom ili akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) nije bilo razlike u riziku od smrtnosti od svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), nagle srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) niti učestalosti simptomatskih dokumentiranih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%) između Ranexa i placeba kad su bili korišteni kao dodatna terapija uz standardnu (uključujući beta-blokatore, blokatore kalcijevih kanala, nitrate, antitrombocitne lijekove, hipolipemike i ACE inhibitore). Oko polovice bolesnika u istraživanju MERLIN-TIMI 36 imalo je anginu pektoris u anamnezi. Rezultati istraživanja pokazali su da je trajanje opterećenja bilo 31 sekundu dulje kod bolesnika koji su primali ranolazin u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p = 0,002$). Seattle Angina upitnik pokazao je značajan učinak na nekoliko razina, uključujući učestalost pojave angine pektoris ($p < 0,001$) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo.

U kontrolirana klinička istraživanja bio je uključen mali broj bolesnika koji nisu bijele rase pa se zbog toga ne mogu izvoditi zaključci u pogledu učinka i sigurnosti lijeka kod drugih rasa.

U fazi 3, dvostruko slijepog, placeboom kontroliranog, događajima uvjetovanog ispitivanja (RIVER-PCI) na 2604 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina, s anamnezom kronične angine i nepotpune revaskularizacije nakon perkutane koronarne intervencije (PCI), bolesnicima je postupno povećavana doza do 1000 mg dvaput dnevno (neodobreno doziranje u važećem SmPC-u). Nije došlo do značajnih razlika u mjeri kompozitnog primarnog ishoda (vrijeme do prvog pojavljivanja revaskularizacije potaknute ishemijskom ili hospitalizacije potaknute ishemijskom bez revaskularizacije) u skupini na ranolazinu (26,2%) u odnosu na skupinu na placebo (28,3%), omjer hazarda 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. Rizik od smrti bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti ili velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) te hospitalizacije zbog srčanog zatajenja bio je sličan u ispitivanim skupinama u ukupnoj populaciji; međutim, MACE je češće prijavljen kod bolesnika u dobi ≥ 75 godina liječenih ranolazinom u odnosu na placebo (17,0% u odnosu na 11,3%); dodatno, brojčano se povećala smrtnost od bilo kojeg uzroka kod bolesnika u dobi ≥ 75 godina (9,2% u odnosu na 5,1%), $p=0,074$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene Ranexa, vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) uobičajeno se bilježe nakon 2 i 6 sati. Stanje dinamičke ravnoteže općenito se postiže unutar 3 dana od primjene doze dvaput dnevno.

Apsorpcija: Srednja apsolutna bioraspodivnost ranolazina nakon peroralne primjene tableta ranolazina s brzim otpuštanjem iznosila je 35–50%, uz veliku individualnu varijabilnost. Ekspozicija Ranexi povećava se više nego proporcionalno dozi. S povećanjem doze od 500 mg na 1000 mg dvaput

dnevno, došlo je do povećanja AUC u stanju dinamičke ravnoteže od 2,5 do 3 puta. U farmakokinetičkom istraživanju na zdravim dobrovoljcima, C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bila je u prosjeku oko 1770 (SD 1040) ng/ml, dok je AUC_{0-12} u stanju dinamičke ravnoteže bio u prosjeku 13700 (SD 8290) ng x h/ml nakon doze od 500 mg dvaput dnevno. Hrana ne utječe na brzinu i opsežnost apsorpcije ranolazina.

Distribucija: Oko 62% ranolazina veže se na proteine plazme, prvenstveno na alfa-1 kiseli glikoprotein i slabo na albumin. Srednji volumen raspodjele (V_{ss}) u stanju dinamičke ravnoteže je oko 180 l.

Eliminacija: Ranolazin se prvenstveno eliminira metaboliziranjem. Manje od 5% doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu i stolici. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 500 mg [^{14}C]-ranolazina kod zdravih ispitanika, 73% radioaktivnosti pronađeno je u urinu, a 25% u stolici.

Klirens ranolazina ovisan je o dozi i smanjuje se kod povećanja doze. Poluvrijeme eliminacije je oko 2–3 sata nakon intravenske primjene. Završno poluvrijeme eliminacije u stanju dinamičke ravnoteže nakon oralne primjene ranolazina je oko 7 sati zbog ograničenja eliminacije brzinom apsorpcije.

Biotransformacija: Ranolazin je podložan brzom i opsežnom metaboliziranju. Kod zdravih mladih odraslih osoba, na ranolazin otpada 13 % radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne oralne doze od 500 mg [^{14}C]-ranolazina. Velik broj metabolita identificiran je u humanoj plazmi (47 metabolita), urinu (> 100 metabolita) i stolici (25 metabolita). Identificirano je četrnaest primarnih putova od kojih su najznačajniji O-demetilacija i N-dealkilacija. *In vitro* istraživanja uz korištenje humanih jetrenih mikrosoma upućuju na to da se ranolazin metabolizira prvenstveno putem CYP3A4, ali i putem CYP2D6. Kod doze od 500 mg dvaput dnevno, osobe kod kojih nije prisutna aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) imale su 62% viši AUC od osoba s kapacitetom metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori). Kod doze od 1000 mg dvaput dnevno ta je razlika bila 25%.

Posebne populacije

Utjecaj različitih faktora na farmakokinetiku ranolazina ocijenjen je u procjeni populacijske farmakokinetike na 928 bolesnika s anginom pektoris i zdravih ispitanika.

Utjecaj spola: Spol nije imao klinički relevantan utjecaj na farmakokinetičke parametre.

Stariji bolesnici: Sama životna dob nije imala klinički relevantan učinak na farmakokinetičke parametre. Međutim, kod starijih osoba može postojati povećana ekspozicija ranolazinu zbog smanjenja bubrežne funkcije povezanog sa životnom dobi.

Tjelesna težina: U usporedbi s ispitanicima s tjelesnom težinom od 70 kg, procjenjuje se da je ekspozicija oko 1,4 puta veća kod ispitanika s tjelesnom težinom od 40 kg.

Kongestivno srčano zatajenje: Procjenjuje se da bolesnici s kongestivnim srčanim zatajenjem NYHA klase III i IV imaju oko 1,3 puta veće koncentracije u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega: U istraživanju u kojem je procjenjivan utjecaj funkcije bubrega na farmakokinetiku ranolazina, AUC ranolazina bio je u prosjeku 1,7 do 2 puta veći kod ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Postojala je velika varijabilnost među pojedincima u pogledu AUC-a kod ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega. AUC metabolita povećavao se sa smanjenjem funkcije bubrega. AUC jednog farmakološki aktivnog metabolita ranolazina bio je povećan 5 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U analizi populacijske farmakokinetike procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,2 puta kod ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 40 ml/min). Kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10–30 ml/min), procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,3 do 1,8 puta.

Utjecaj dijalize na farmakokinetiku ranolazina nije procjenjivan.

Oštećenje jetrene funkcije: Procjenjivana je farmakokinetika ranolazina kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ne postoje podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije. AUC ranolazina bio je nepromijenjen kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije, međutim bio je 1,8 puta povećan kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Kod tih je bolesnika bilo izraženije produljenje QT intervala.

Pedijatrijska populacija: Parametri farmakokinetike ranolazina nisu istraživani u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu uočene u kliničkim istraživanjima, ali su uočene na životinjama kod koncentracija sličnih kliničkoj ekspoziciji bile su sljedeće: ranolazin je povezan s konvulzijama i povećanom smrtnosti kod štakora i pasa kod koncentracija u plazmi oko 3 puta većih od predložene maksimalne kliničke doze.

Ispitivanja kronične toksičnosti kod štakora upućivala su na to da je liječenje povezano s promjenama na nadbubrežnoj žlijezdi kod ekspozicije neznatno višoj od one koja postoji kod kliničkih bolesnika. Ovaj učinak povezan je s povećanim koncentracijama kolesterola u plazmi. Slične promjene nisu uočene kod ljudi. Nije primijećen učinak na adreno-kortikalnu os kod ljudi.

U dugotrajnim ispitivanjima karcinogenosti kod doza ranolazina do 50 mg/kg/dnevno (150 mg/m²/dnevno) kod miševa i 150 mg/kg/dnevno (900 mg/m²/dnevno) kod štakora nije uočeno značajno povećanje incidencije bilo koje vrste tumora. Te su doze ekvivalentne 0,1 odnosno 0,8 puta maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi od 2 grama na mg/m² i predstavljaju maksimalnu toleriranu dozu kod tih vrsta.

Kod mužjaka i ženki štakora, peroralna primjena ranolazina koja je dovela do izloženosti (AUC) 3,6 odnosno 6,6 puta veće od očekivane u ljudi, nije imala učinak na plodnost.

Provedena su embriofetalna ispitivanja toksičnosti na štakorima i kunićima: nisu primijećeni učinci u fetusa kunića kada su majke bile izložene razini (AUC) ranolazina u plazmi sličnoj očekivanoj izloženosti u ljudi.

U štakora, nisu primijećeni učinci na fetuse kada su majke bile izložene 2 puta većoj razini (AUC) od očekivane izloženosti u ljudi, ali su primijećeni smanjena težina fetusa i smanjena osifikacija kada je izloženost majki bila 7,5 puta veća od izloženosti u ljudi. Postnatalni mortalitet okota nije zabilježen kada je izloženost majki koje doje bila 1,3 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi, dok je pri izloženosti koja je bila 3 puta veća zabilježen postnatalni mortalitet okota, istodobno s dokazom izlučivanja ranolazina u mlijeko štakora. Nisu primijećeni štetni učinci na novorođene štakore pri razini izloženosti sličnoj kao kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari u svim tabletama ranolazina s produljenim oslobađanjem:

karnauba vosak

hipromeloza

magnezijev stearat

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1)

celuloza, mikrokristalična

natrijev hidroksid

titanijev dioksid

Dodatne pomoćne tvari u tabletama od 500 mg:

makrogol

poli(vinilni alkohol)-djelomično hidroliziran

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blister pakiranje: 5 godina

Pakiranje u bočici: 4 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij blisteri s 15 ili 20 tableta u blister kartici. Jedna kutija sadrži 2, 3 ili 5 blister kartica (30, 60 ili 100 tableta) ili jednu bočicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburg

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/462/003 60 tableta u blister pakiranju

EU/1/08/462/004 60 tableta u bočici

EU/1/08/462/009 30 tableta u blister pakiranju

EU/1/08/462/010 100 tableta u blister pakiranju

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. ožujka 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 750 mg ranolazina.

Pomoćne tvari: svaka tableta sadrži 0,04 mg azo bojila E102 i 12,0 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Blijedozelene ovalne tablete s utisnutim natpisom 750 s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ranexa je indicirana kod odraslih kao dodatna terapija za simptomatsko liječenje bolesnika sa stabilnom anginom pectoris čija bolest nije odgovarajuće kontrolirana ili koji imaju nepodnošljivost na lijekove prve linije terapije angine (kao što su beta-blokatori i/ili kalcijevi antagonisti).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ranexa je na raspolaganju u obliku tableta s produljenim oslobađanjem od 375 mg, 500 mg i 750 mg.

Odrasli: Preporučena početna doza Ranexe je 375 mg dva puta dnevno. Nakon 2–4 tjedna, dozu treba postupno povećavati na 500 mg dvaput dnevno i, ovisno o bolesnikovom odgovoru, postupno ju dalje povećavati do maksimalne doze od 750 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnik osjeti nuspojave vezane uz lijek (npr. omaglicu, mučninu ili povraćanje), može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexe na 500 mg ili 375 mg dvaput dnevno. Ako simptomi ne nestanu nakon smanjenja doze, liječenje treba prekinuti.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp): Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika liječenih umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. diltiazemom, flukonazolom, eritromicinom) ili inhibitorima P-gp (npr. verapamilom, ciklosporinom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega: Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 5.2). Ranexa je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre: Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ranexa je kontraindicirana kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Starije osobe: Prilagođavanje doze kod starijih bolesnika treba provoditi pažljivo (vidjeti dio 4.4). Ekspozicija starijih osoba ranolazinu može biti povećana zbog smanjene funkcije bubrega uzrokovane životnom dobi (vidjeti dio 5.2). Kod starijih osoba je zabilježena povećana incidencija nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Niska tjelesna težina: Incidencija nuspojava bila je veća kod bolesnika niske tjelesne težine (≤ 60 kg). Prilagođavanje doze kod bolesnika niske tjelesne težine treba provoditi pažljivo (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 5.2).

Kongestivno zatajenje srca: Kod bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III-IV) treba pažljivo prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ranexe kod djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete Ranexa treba progutati cijele i ne smiju se drobiti, lomiti niti žvakati. Mogu se uzeti uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Umjereno ili teško oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istovremena primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, inhibitora HIV proteaze, klaritromicina, telitromicina, nefazodona) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Istovremena primjena antiaritmika skupine Ia (npr. kinidina) ili skupine III (npr. dofetilida, sotalola), osim amiodarona.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez kod propisivanja ili povećavanja doze ranolazina bolesnicima kod kojih se očekuje povećana ekspozicija:

- Kod istovremene primjene umjerenih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod istovremene primjene inhibitora P-gp (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Kod blagog oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- Kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–80 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod starijih osoba (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod osoba niske tjelesne težine (≤ 60 kg) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
- Kod bolesnika s umjerenim do teškim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa III–IV) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Kod bolesnika s kombinacijom ovih faktora može se očekivati dodatno povećana ekspozicija.

Vjerojatna je pojava nuspojava ovisnih o dozi. Ako se Ranexa koristi kod bolesnika s nekoliko od ovih faktora rizika, treba često provoditi praćenje nuspojava, smanjiti dozu ili, ako je potrebno, prekinuti liječenje.

Rizik povećane ekspozicije koja bi mogla dovesti do nuspojava kod ovih podskupina bolesnika veći je kod bolesnika kod kojih ne postoji aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) nego kod osoba sa sposobnošću metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori) (vidjeti dio 5.2). Navedene mjere opreza temelje se na riziku kod bolesnika bez aktivnosti CYP2D6, i potrebne su kad je CYP2D6 status

nepoznat. Potreba za mjerama opreza manja je kod bolesnika koji su jaki metabolizatori CYP2D6. Ako je CYP2D6 status bolesnika bio određen (npr. genotipiziranjem) ili je od prije poznato da je bolesnik jaki metabolizator, Ranexa se kod tih bolesnika može koristiti uz oprez ako imaju kombinaciju nekoliko prethodno navedenih faktora rizika.

Produljeni QT interval: Ranolazin blokira I_{Kr} i produljuje QTc interval, ovisno o dozi. Analiza temeljena na kombiniranim podacima dobivenim iz populacije bolesnika i zdravih dobrovoljaca pokazala je da je krivulja odnosa koncentracije u plazmi i QTc-a procijenjena na 2,4 msec na 1000 ng/ml, što je otprilike jednako povećanju od 2 do 7 msec iznad raspona koncentracije ranolazina u plazmi kod doze 500 do 1000 mg dvaput dnevno. Zbog toga treba postupati uz oprez kod bolesnika s urođenim ili obiteljski prisutnim sindromom dugog QT intervala u povijesti bolesti, kod bolesnika s poznatim stečenim produljenjem QT intervala i kod bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval (vidjeti također dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima: Očekuje se da će istovremena primjena induktora CYP3A4 umanjiti djelotvornost. Ranexa se ne smije koristiti kod bolesnika liječenih induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, gospinom travom) (vidjeti dio 4.5).

Oštećena funkcija bubrega: Funkcija bubrega smanjuje se sa životnom dobi i zato je važno tijekom liječenja ranolazinom provjeravati funkciju bubrega u redovnim intervalima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.8, i 5.2).

Laktoza: Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Azo bojilo E102: Ovaj lijek sadrži azo bojilo E102 koje može izazvati alergijske reakcije.

Natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na ranolazin

Inhibitori CYP3A4 ili P-gp: Ranolazin je supstrat citokroma CYP3A4. Inhibitori CYP3A4 povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Potencijal pojave nuspojava povezanih s dozom (npr. mučnine, omaglice) može se također povećati kod povećanih koncentracija u plazmi. Istovremeno liječenje ketokonazolom 200 mg dvaput dnevno povećalo je površinu ispod krivulje (AUC) ranolazina 3,0 do 3,9 puta tijekom liječenja ranolazinom. Kombinacija ranolazina sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, posakonazolom, inhibitorima HIV proteaze, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Sok od grejpa je također snažan inhibitor CYP3A4.

Diltiazem (180 do 360 mg jednom dnevno), umjereno snažan inhibitor CYP3A4, dovodi do povećanja prosječnih koncentracija ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže od 1,5 to 2,4 puta, ovisno o dozi diltiazema. Preporučuje se pažljivo prilagođavanje doze Ranexe kod bolesnika liječenih diltiazemom i drugim umjereno snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. eritromicinom, flukonazolom). Može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexe (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ranolazin je supstrat za P-gp. Inhibitori P-gp-a (npr. ciklosporin, verapamil) povećavaju koncentraciju ranolazina u plazmi. Verapamil (120 mg tri puta dnevno) povećava koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže 2,2 puta. Pažljivo prilagođavanje doze Ranexe preporučuje se kod bolesnika liječenih inhibitorima P-gp-a. Može biti potrebno postupno smanjenje doze Ranexe (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Induktori CYP3A4: Rifampicin (600 mg jednom dnevno) smanjuje koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže za otprilike 95%. Treba izbjegavati početak liječenja Ranexom tijekom primjene induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, fenobarbitala, karbamazepina, gospine trave) (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP2D6: CYP2D6 djelomično metabolizira ranolazin; stoga inhibitori ovog enzima mogu povećati koncentracije ranolazina u plazmi. Paroksetin, snažni inhibitor CYP2D6, u dozi od 20 mg jednom dnevno, povećao je koncentraciju ranolazina u stanju dinamičke ravnoteže, primijenjenog dvaput dnevno u dozi od 1000 mg, prosječno 1,2 puta. Usprkos tome, prilagođavanje doze nije potrebno. Kod doze ranolazina od 500 mg dva puta dnevno, istovremena primjena snažnog inhibitora CYP2D6 može dovesti do povećanja površine ispod krivulje (PIK) ranolazina za oko 62%.

Utjecaj ranolazina na druge lijekove

Ranolazin je umjeren do snažan inhibitor P-gp-a i blag inhibitor CYP3A4pa može povećati koncentracije P-gp-a ili CYP3A4 supstrata u plazmi. Distribucija u tkivima lijekova koji se prenose P-gp-om može biti povećana.

Može biti potrebna prilagodba doze osjetljivih CYP3A4 supstrata (npr. simvastatina, lovastatina) i CYP3A4 supstrata s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa, everolimusa) jer Ranexa može povisiti koncentraciju tih lijekova u plazmi.

Raspoloživi podaci upućuju na to da je ranolazin blag inhibitor CYP2D6. Uzimanje Ranexe 750 mg dvaput dnevno povećava koncentraciju metoprolola u plazmi 1,8 puta. Stoga ekspozicija metoprololu ili drugim supstratima CYP2D6 (npr. propafenonu i flekainidu ili, u manjoj mjeri, tricikličkim antidepressivima i antipsihoticima) može biti povećana kod istovremene primjene Ranexe pa mogu biti potrebne manje doze tih lijekova.

Moguća inhibicija CYP2B6 nije procjenjivana. Preporučuje se oprez tijekom istovremene primjene sa supstratima CYP2B6 (npr. bupropionom, efavirenzom, ciklofosfamidom).

Digoksin: kod istovremene primjene Ranexe i digoksina zabilježeno je povećanje koncentracija digoksina u plazmi prosječno 1,5 puta. Zbog toga treba pratiti razine digoksina nakon započinjanja i završetka liječenja Ranexom.

Simvastatin: Metabolizam i klirens simvastatina izrazito su ovisni o CYP3A4. Ranexa primijenjena u dozi od 1000 mg dvaput dnevno povisila je koncentracije simvastatin laktona u plazmi, simvastatinske kiseline oko 2 puta. S visokim dozama simvastatina povezana je rabdomioliza. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su slučajevi rabdomiolize kod bolesnika koji dobivaju Ranexu i simvastatin. Kod bolesnika koji uzimaju bilo koju dozu Ranexe treba ograničiti dozu simvastatina na 20 mg jednom dnevno.

Atorvastatin: Ranexa primijenjena u dozi od 1000 mg dvaput dnevno povećala je C_{max} i AUC atorvastatina primijenjenog u dozi od 80 mg jednom dnevno 1,4 odnosno 1,3 puta i promijenila je C_{max} i AUC metabolita atorvastatina manje od 35%. Kod bolesnika koji uzimaju Ranexu treba razmotriti ograničenje doze atorvastatina i odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.

Kod bolesnika koji uzimaju Ranexu treba razmotriti ograničenje doza drugih statina koji se metaboliziraju CYP3A4 enzimima (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: nakon primjene ranolazina u plazmi bolesnika primijećene su povišene koncentracije takrolimusa, CYP3A4 supstrata. Kada se istodobno daju Ranexa i takrolimus, preporučuje se praćenje razina takrolimusa u krvi i u skladu s tim, prilagodba doze takrolimusa. Isto se preporučuje i za druge CYP3A4 supstrate s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Lijekovi koji se prenose pomoću organskog kationskog prijenosnika-2 (engl. *Organic Cation Transporter-2, OCT2*): Kod bolesnika s diabetesom mellitusom tipa 2 se izloženost metforminu u plazmi (u dozi od 1000 mg, dvaput dnevno) povećala 1,4 odnosno 1,8 puta kada su istodobno uzimali RANEXU 500 mg odnosno 1000 mg dvaput dnevno. Izloženost drugim OCT2 supstratima, uključujući pindolol i vareniklin, može biti promijenjena na sličan način.

Postoji teoretski rizik da bi istovremeno liječenje s ranolazinom i drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval moglo dovesti do farmakodinamičke interakcije i povećati mogući rizik od ventrikularnih aritmija. Primjeri takvih lijekova uključuju određene antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), određene antiaritmike (npr. kinidin, disopiramid, prokainamid), eritromicin i triciklične antidepresive (npr. imipramin, doksepin, amitriptilin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Podaci o primjeni ranolazina kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ranexa se ne bi smjela primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije neophodno.

Dojenje: Nije poznato izlučuje li se ranolazin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u štakora pokazali su da se ranolazin izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Ranexa se ne bi smjela primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost: Reproductivna ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3). Učinak ranolazina na plodnost čovjeka nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja Ranexe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ranexa može uzrokovati omaglicu, zamagljen vid, diplopiju, konfuzno stanje, poremećenu koordinaciju pokreta i halucinacije (vidjeti dio 4.8), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave kod bolesnika koji primaju Ranexu općenito su blage do umjerene i često se razvijaju tijekom prva 2 tjedna liječenja. Zabilježene su tijekom faze III kliničkog ispitivanja, koja je uključivala ukupno 1030 bolesnika s kroničnom anginom pectoris liječenih Ranexom.

Nuspojave, za koje se smatra da je moguća povezanost s liječenjem, navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: anoreksija, smanjen apetit, dehidracija.

Rijetko: hiponatremija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost, nesаница, konfuzno stanje, halucinacije.

Rijetko: dezorijentiranost.

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja.

Manje često: letargija, sinkopa, hipoestezija, pospanost, tremor, posturalna vrtoglavica, parestezija.

Rijetko: amnezija, smanjena razina svijesti, nesvjestica, poremećena koordinacija pokreta, poremećeno hodanje, parosmija.

Nepoznato: mioklonus.

Poremećaji oka

Manje često: zamagljen vid, poremećaji vida, diplopija.

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica, tinitus.

Rijetko: slabiji sluh.

Krvožilni poremećaji

Manje često: navale vrućine, hipotenzija.

Rijetko: periferna hladnoća, ortostatska hipotenzija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: dispneja, kašalj, epistaksa.

Rijetko: stezanje u grlu.

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, povraćanje, mučnina.

Manje često: bolovi u abdomenu, suhoća usta, dispepsija, flatulencija, želučane smetnje.

Rijetko: pankreatitis, erozivni duodenitis, oralna hipoestezija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: pruritus, hiperhidroza.

Rijetko: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, hladni znoj, osip.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: bolovi u ekstremitetima, grčevi u mišićima, oticanje zglobova, mišićna slabost.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: dizurija, hematurija, kromaturija.

Rijetko: akutno bubrežno zatajenje, retencija urina.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija.

Manje često: umor, periferni edemi.

Pretrage

Manje često: povišen kreatinin u krvi, povišena urea u krvi, produljen korigirani QT interval, povišen broj trombocita ili leukocita, smanjenje tjelesne težine.

Rijetko: povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Profil nuspojava općenito je bio sličan u ispitivanju MERLIN-TIMI 36. U ovom dugoročnom ispitivanju također je zabilježeno akutno zatajenje bubrega s učestalošću manjom od 1% kod bolesnika koji su primali placebo i ranolazin. Procjene kod bolesnika za koje se može smatrati da imaju veći rizik od nuspojava tijekom liječenja drugim lijekovima protiv angine pektoris, npr. kod bolesnika s dijabetesom, zatajenjem srca NYHA klase I i II ili opstruktivnom bolesti dišnih putova, potvrdile su da ta stanja nisu bila povezana s klinički značajnim povećanjem incidencije nuspojava.

Uočena je povećana incidencija štetnih događaja kod bolesnika liječenih ranolazinom u ispitivanju RIVER-PCI (vidjeti dio 5.1), u kojem je bolesnicima s nepotpunom revaskularizacijom nakon PCI-a

dan ranolazin do 1000 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom oko 70 tjedana. U ovom je ispitivanju bila veća stopa prijavljivanja kongestivnog srčanog zatajenja u skupini na ranolazinu (2,2% u odnosu na 1,0% na placebo). Tranzitorna ishemička ataka se također pojavila češće kod bolesnika liječenih ranolazinom od 1000 mg dvaput dnevno u usporedbi s placebom (1,0% u odnosu na 0,2%); međutim, incidencija moždanog udara bila je slična u obje skupine (ranolazin 1,7% u odnosu na placebo 1,5%).

Stariji bolesnici, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i bolesnici niske tjelesne težine: Općenito su se nuspojave pojavljivale češće kod starijih bolesnika i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega; međutim, vrste nuspojava kod ovih podskupina bile su slične uočenima u općoj populaciji. Među najčešće zabilježenim nuspojavama, slijedeće su se nuspojave pojavljivale češće kod primjene Ranexa (učestalosti su korigirane u odnosu na placebo) kod starijih (≥ 75 godina života) nego kod mlađih bolesnika (< 75 godina života): konstipacija (8% u odnosu na 5%), mučnina (6% u odnosu na 3%), hipotenzija (5% u odnosu na 1%), i povraćanje (4% u odnosu na 1%).

Kod bolesnika s blago ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 –80 ml/min) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 80 ml/min), najčešće zabilježene nuspojave i njihove učestalosti korigirane u odnosu na placebo uključivale su: konstipaciju (8% u odnosu na 4%), omaglicu (7% u odnosu na 5%) i mučninu (4% u odnosu na 2%).

Općenito, vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih kod bolesnika s niskom tjelesnom težinom (≤ 60 kg) bile su slične kao kod bolesnika veće tjelesne težine (> 60 kg); međutim, učestalosti korigirane u odnosu na placebo sljedećih čestih nuspojava bile su veće kod bolesnika niske tjelesne težine nego kod bolesnika veće tjelesne težine: mučnina (14% u odnosu na 2%), povraćanje (6% u odnosu na 1%) i hipotenzija (4% u odnosu na 2%).

Laboratorijski nalazi: Mala, reverzibilna povišenja razine kreatinina u serumu koja nisu klinički značajna uočena su kod zdravih ispitanika i bolesnika liječenih Ranexom. S tim nalazima nije bila povezana bubrežna toksičnost. Ispitivanje bubrežne funkcije kod zdravih dobrovoljaca pokazalo je smanjenje klirensa kreatinina bez promjene brzine glomerularne filtracije što je konzistentno s inhibicijom izlučivanja kreatinina preko bubrežnih tubula.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U istraživanju podnošljivosti visokih peroralno primijenjenih doza kod bolesnika od angine pectoris, incidencija omaglice, mučnine i povraćanja povećavala se ovisno o dozi. U intravenskom ispitivanju predoziranja kod zdravih dobrovoljaca, pored tih nuspojava uočena je diplopija, letargija i sinkopa. U slučaju predoziranja bolesnika treba pažljivo pratiti i liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

Oko 62% ranolazina se veže na proteine plazme i zbog toga potpun klirens hemodijalizom nije vjerojatan.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su namjerna predoziranja samo s lijekom Ranexa ili u kombinaciji s drugim lijekovima, sa smrtnim ishodom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na srce, ATK oznaka: C01EB18

Mehanizam djelovanja: Mehanizam djelovanja ranolazina uvelike je nepoznat. Ranolazin može imati određene antianginalne učinke inhibicijom kasne natrijske struje u srčanim stanicama. To smanjuje intracelularno nakupljanje natrija i posljedično smanjuje nakupljanje intracelularnog kalcija. Smatra se da ranolazin, djelujući na smanjenje kasne natrijske struje, smanjuje ove unutarstanične ionske neravnoteže za vrijeme ishemijske. Očekuje se da ovo smanjenje nakupljanja unutarstaničnog kalcija poboljšava relaksaciju miokarda i time smanjuje dijastolički tonus lijeve klijetke. Klinički dokaz inhibicije kasnog protoka natrija pomoću ranolazina nalazi se u značajnom skraćanju QTc intervala i poboljšanju dijastoličke relaksacije u otvorenoj studiji na 5 bolesnika sa sindromom dugog QT (LQT3 sa SCN5A ΔKPQ mutacijom gena).

Ovi učinci ne ovise o promjenama brzine srčanih otkucaja, krvnog tlaka ili vazodilataciji.

Farmakodinamički učinci

Hemodinamički učinci: Minimalno smanjenje srednjeg broja srčanih otkucaja (< 2 otkucaja u minuti) i srednjeg sistoličkog krvnog tlaka (< 3 mm Hg) uočeno je u kontroliranim istraživanjima kod bolesnika liječenih samo ranolazinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv angine pectoris.

Djelovanje na elektrokardiogram: Kod bolesnika liječenih Ranexom uočeno je produljenje QTc intervala, ovisno o dozi i koncentraciji u plazmi (oko 6 msec kod doze od 1000 mg dvaput dnevno), smanjenje amplitude T vala i, u nekim slučajevima, šiljastih T valova. Smatra se da je djelovanje ranolazina na površinski elektrokardiogram posljedica inhibicije brzo-ispravljajućeg protoka kalija, koji produljuje akcijski potencijal ventrikula i inhibicije kasnog protoka natrija, koji skraćuje akcijski potencijal ventrikula. Analiza kombiniranih podataka na populaciji od 1308 bolesnika i zdravih dobrovoljaca pokazala je srednje produljenje QTc za 2,4 msec od početnih vrijednosti kod koncentracije ranolazina u plazmi od 1000 ng/ml. Ova je vrijednost konzistentna s podacima iz pivotalnih kliničkih istraživanja, kod kojih su srednje promjene od početnih vrijednosti u QTcF (korekcija prema Fridericiji) nakon doza od 500 i 750 mg dvaput dnevno bile 1,9, odnosno 4,9 msec. Promjene su bile veće kod bolesnika s klinički značajnom oštećenom jetrenom funkcijom.

U velikom istraživanju ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 bolesnika s nestabilnom anginom ili akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI), nije bilo razlike između Ranexe i placeba u pogledu mortaliteta svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), nagle srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) niti učestalosti simptomatskih dokumentiranih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%).

Tijekom 7-dnevnog praćenja Holterom 3162 bolesnika liječenih Ranexom u istraživanju MERLIN-TIMI 36 nisu uočeni proaritmijski učinci. Postojala je značajno manja incidencija aritmija kod bolesnika liječenih Ranexom (80%) u odnosu na placebo (87%), uključujući ventrikularnu tahikardiju ≥ 8 otkucaja (5% u odnosu na 8%).

Klinička djelotvornost i sigurnost: Klinička ispitivanja su pokazala djelotvornost i sigurnost Ranexe u liječenju bolesnika s kroničnom anginom pectoris, bilo kao jedinog lijeka ili kad je korist od drugih lijekova protiv angine pectoris bila manja od optimalne.

U pivotalnom istraživanju, CARISA, Ranexa je bila dodatni lijek uz atenolol 50 mg jednom dnevno, amlodipin 5 mg jednom dnevno i diltiazem 180 mg jednom dnevno. Osamsto dvadeset tri bolesnika (od toga 23% žena) nasumce je odabrano da 12 tjedana primaju Ranexu 750 mg dvaput dnevno, 1000 mg dvaput dnevno ili placebo. Ranexa je kao dodatni lijek u obje doze pokazala veću djelotvornost od placeba u produljenju vremena opterećenja nakon 12 tjedana. Međutim, između dvije doze Ranexe nije bilo razlike u trajanju opterećenja (24 sekunde u odnosu na placebo; $p \leq 0,03$).

U usporedbi s placebom Ranexa je dovela do značajnog tjednog smanjenja broja napadaja angine pectoris i korištenja nitroglicerina kratkog djelovanja. Tijekom liječenja se nije razvila tolerancija na

ranolazin, a nakon naglog prekida terapije nije došlo do povećane učestalosti napadaja angine pektoris. Produljenje trajanja opterećenja kod žena iznosilo je oko 33% produljenja kod muškaraca pri dozi od 1000 mg dvaput dnevno. Međutim, i kod žena i kod muškaraca došlo je do sličnog smanjenja učestalosti napadaja angine pektoris i korištenja nitroglicerina. Uzimajući u obzir nuspojave ovisne o dozi i sličnu djelotvornost doza od 750 i 1000 mg dvaput dnevno, preporučuje se maksimalna doza od 750 mg dvaput dnevno.

U drugom istraživanju, ERICA, Ranexa je bila dodatni lijek, uz amlodipin 10 mg jednom dnevno (maksimalna doza propisana uputom). Petsto šezdeset pet bolesnika nasumce je odabrano da primaju početnu dozu Ranexa 500 mg dvaput dnevno ili placebo tijekom 1 tjedna, nakon čega je slijedilo 6 tjedana liječenja s 1000 mg dvaput dnevno ili placebo, uz istovremeno liječenje s 10 mg amlodipina jednom dnevno. Pored toga, 45% ispitanika također je primalo nitrata dugog djelovanja. U usporedbi s placebo Ranexa je dovela do značajnog tjednog smanjenja broja napadaja angine pektoris ($p = 0,028$) i korištenja nitroglicerina kratkog djelovanja ($p = 0,014$). Prosječni broj napadaja angine pektoris i broj korištenih tableta nitroglicerina smanjio se za oko jedan tjedno.

U glavnom istraživanju provedenom radi određivanja doze, MARISA, ranolazin je korišten kao monoterapija. Stotinu devedeset i jedan bolesnik odabran je da prima nasumce Ranexu 500 mg dvaput dnevno, 1000 mg dvaput dnevno, 1500 mg dvaput dnevno ili placebo, tijekom 1 tjedna, u križno dizajniranom ispitivanju. Ranexa je bila značajno superiorna placebo u produljenju vremena opterećenja, vremena do nastanka angine te vremena do spuštanja ST spojnice za 1 mm u svim ispitivanim dozama uz uočen odnos doza-odgovor. Produljenje trajanja opterećenja bilo je statistički značajno u usporedbi s placebo kod sve tri doze ranolazina, od 24 sekunde kod doze od 500 mg dvaput dnevno do 46 sekundi kod doze od 1500 mg dvaput dnevno, pokazujući odnos doza-odgovor. U ovom istraživanju trajanje opterećenja bilo je najdulje kod skupine koja je primala 1500 mg; međutim, postojalo je neproporcionalno povećanje učestalosti nuspojava, tako da korištenje doze od 1500 mg nije dalje ispitivano.

U velikom istraživanju ishoda (MERLIN-TIMI 36) na 6560 bolesnika s nestabilnom anginom ili akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) nije bilo razlike u riziku od smrtnosti od svih uzroka (relativni rizik ranolazin:placebo 0,99), nagle srčane smrti (relativni rizik ranolazin:placebo 0,87) niti učestalosti simptomatskih dokumentiranih aritmija (3,0% u odnosu na 3,1%) između Ranexa i placeba kad su bili korišteni kao dodatna terapija uz standardnu (uključujući beta-blokatore, blokatore kalcijevih kanala, nitrata, antitrombocitne lijekove, hipolipemike i ACE inhibitore). Oko polovice bolesnika u istraživanju MERLIN-TIMI 36 imalo je anginu pektoris u anamnezi. Rezultati istraživanja pokazali su da je trajanje opterećenja bilo 31 sekundu dulje kod bolesnika koji su primali ranolazin u odnosu na bolesnike koji su primali placebo ($p = 0,002$). Seattle Angina upitnik pokazao je značajan učinak na nekoliko razina, uključujući učestalost pojave angine pektoris ($p < 0,001$) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo.

U kontrolirana klinička istraživanja bio je uključen mali broj bolesnika koji nisu bijele rase pa se zbog toga ne mogu izvoditi zaključci u pogledu učinka i sigurnosti lijeka kod drugih rasa.

U fazi 3, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog, događajima uvjetovanog ispitivanja (RIVER-PCI) na 2604 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina, s anamnezom kronične angine i nepotpune revaskularizacije nakon perkutane koronarne intervencije (PCI), bolesnicima je postupno povećavana doza do 1000 mg dvaput dnevno (neodobreno doziranje u važećem SmPC-u). Nije došlo do značajnih razlika u mjeri kompozitnog primarnog ishoda (vrijeme do prvog pojavljivanja revaskularizacije potaknute ishemijskom ili hospitalizacije potaknute ishemijskom bez revaskularizacije) u skupini na ranolazinu (26,2%) u odnosu na skupinu na placebo (28,3%), omjer hazarda 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. Rizik od smrti bilo kojeg uzroka, kardiovaskularne smrti ili velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) te hospitalizacije zbog srčanog zatajenja bio je sličan u ispitivanim skupinama u ukupnoj populaciji; međutim, MACE je češće prijavljen kod bolesnika u dobi ≥ 75 godina liječenih ranolazinom u odnosu na placebo (17,0% u odnosu na 11,3%); dodatno, brojčano se povećala smrtnost od bilo kojeg uzroka kod bolesnika u dobi ≥ 75 godina (9,2% u odnosu na 5,1%), $p=0,074$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene Ranexe, vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) uobičajeno se bilježe nakon 2 i 6 sati. Stanje dinamičke ravnoteže općenito se postiže unutar 3 dana od primjene doze dvaput dnevno.

Apsorpcija: Srednja apsolutna bioraspoloživost ranolazina nakon peroralne primjene tableta ranolazina s brzim otpuštanjem iznosila je 35–50%, uz veliku individualnu varijabilnost. Ekspozicija Ranexi povećava se više nego proporcionalno dozi. S povećanjem doze od 500 mg na 1000 mg dvaput dnevno, došlo je do povećanja AUC u stanju dinamičke ravnoteže od 2,5 do 3 puta. U farmakokinetičkom istraživanju na zdravim dobrovoljcima, C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bila je u prosjeku oko 1770 (SD 1040) ng/ml, dok je AUC_{0-12} u stanju dinamičke ravnoteže bio u prosjeku 13700 (SD 8290) ng x h/ml nakon doze od 500 mg dvaput dnevno. Hrana ne utječe na brzinu i opsežnost apsorpcije ranolazina.

Raspodjela: Oko 62% ranolazina veže se na proteine plazme, prvenstveno na alfa-1 kiseli glikoprotein i slabo na albumin. Srednji volumen raspodjele (V_{ss}) u stanju dinamičke ravnoteže je oko 180 l.

Eliminacija: Ranolazin se prvenstveno eliminira metaboliziranjem. Manje od 5% doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu i stolici. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 500 mg [^{14}C]-ranolazina kod zdravih ispitanika, 73% radioaktivnosti pronađeno je u urinu, a 25% u stolici.

Klirens ranolazina ovisan je o dozi i smanjuje se kod povećanja doze. Poluvrijeme eliminacije je oko 2–3 sata nakon intravenske primjene. Završno poluvrijeme eliminacije u stanju dinamičke ravnoteže nakon oralne primjene ranolazina je oko 7 sati zbog ograničenja eliminacije brzinom apsorpcije.

Biotransformacija: Ranolazin je podložan brzom i opsežnom metaboliziranju. Kod zdravih mladih odraslih osoba, na ranolazin otpada 13 % radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne oralne doze od 500 mg [^{14}C]-ranolazina. Velik broj metabolita identificiran je u humanoj plazmi (47 metabolita), urinu (> 100 metabolita) i stolici (25 metabolita). Identificirano je četrnaest primarnih putova od kojih su najznačajniji O-demetilacija i N-dealkilacija. *In vitro* istraživanja uz korištenje humanih jetrenih mikrosoma upućuju na to da se ranolazin metabolizira prvenstveno putem CYP3A4, ali i putem CYP2D6. Kod doze od 500 mg dvaput dnevno, osobe kod kojih nije prisutna aktivnost CYP2D6 (slabi metabolizatori) imale su 62% viši AUC od osoba s kapacitetom metaboliziranja CYP2D6 (jaki metabolizatori). Kod doze od 1000 mg dvaput dnevno ta je razlika bila 25%.

Posebne populacije

Utjecaj različitih faktora na farmakokinetiku ranolazina ocijenjen je u procjeni populacijske farmakokinetike na 928 bolesnika s anginom pectoris i zdravih ispitanika.

Utjecaj spola: Spol nije imao klinički relevantan utjecaj na farmakokinetičke parametre.

Stariji bolesnici: Sama životna dob nije imala klinički relevantan učinak na farmakokinetičke parametre. Međutim, kod starijih osoba može postojati povećana ekspozicija ranolazinu zbog smanjenja bubrežne funkcije povezanog sa životnom dobi.

Tjelesna težina: U usporedbi s ispitanicima s tjelesnom težinom od 70 kg, procjenjuje se da je ekspozicija oko 1,4 puta veća kod ispitanika s tjelesnom težinom od 40 kg.

Kongestivno srčano zatajenje: Procjenjuje se da bolesnici s kongestivnim srčanim zatajenjem NYHA klase III i IV imaju oko 1,3 puta veće koncentracije u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega: U istraživanju u kojem je procjenjivan utjecaj funkcije bubrega na farmakokinetiku ranolazina, AUC ranolazina bio je u prosjeku 1,7 do 2 puta veći kod ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom

funkcijom bubrega. Postojala je velika varijabilnost među pojedincima u pogledu AUC-a kod ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega. AUC metabolita povećavao se sa smanjenjem funkcije bubrega. AUC jednog farmakološki aktivnog metabolita ranolazina bio je povećan 5 puta kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U analizi populacijske farmakokinetike procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,2 puta kod ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 40 ml/min). Kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10–30 ml/min), procijenjeno je da postoji povećanje ekspozicije ranolazinu od 1,3 do 1,8 puta.

Utjecaj dijalize na farmakokinetiku ranolazina nije procjenjivan.

Oštećenje jetrene funkcije: Procjenjivana je farmakokinetika ranolazina kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ne postoje podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije. AUC ranolazina bio je nepromijenjen kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije, međutim bio je 1,8 puta povećan kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Kod tih je bolesnika bilo izraženije produljenje QT intervala.

Pedijatrijska populacija: Parametri farmakokinetike ranolazina nisu istraživani u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu uočene u kliničkim istraživanjima, ali su uočene na životinjama kod koncentracija sličnih kliničkoj ekspoziciji bile su sljedeće: ranolazin je povezan s konvulzijama i povećanom smrtnosti kod štakora i pasa kod koncentracija u plazmi oko 3 puta većih od predložene maksimalne kliničke doze.

Ispitivanja kronične toksičnosti kod štakora upućivala su na to da je liječenje povezano s promjenama na nadbubrežnoj žlijezdi kod ekspozicije neznatno višoj od one koja postoji kod kliničkih bolesnika. Ovaj učinak povezan je s povećanim koncentracijama kolesterola u plazmi. Slične promjene nisu uočene kod ljudi. Nije primijećen učinak na adreno-kortikalnu os kod ljudi.

U dugotrajnim ispitivanjima karcinogenosti kod doza ranolazina do 50 mg/kg/dnevno (150 mg/m²/dnevno) kod miševa i 150 mg/kg/dnevno (900 mg/m²/dnevno) kod štakora nije uočeno značajno povećanje incidencije bilo koje vrste tumora. Te su doze ekvivalentne 0,1 odnosno 0,8 puta maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi od 2 grama na mg/m² i predstavljaju maksimalnu toleriranu dozu kod tih vrsta.

Kod mužjaka i ženki štakora, peroralna primjena ranolazina koja je dovela do izloženosti (AUC) 3,6 odnosno 6,6 puta veće od očekivane u ljudi, nije imala učinak na plodnost.

Provedena su embriofetalna ispitivanja toksičnosti na štakorima i kunićima: nisu primijećeni učinci u fetusa kunića kada su majke bile izložene razini (AUC) ranolazina u plazmi sličnoj očekivanoj izloženosti u ljudi.

U štakora, nisu primijećeni učinci na fetuse kada su majke bile izložene 2 puta većoj razini (AUC) od očekivane izloženosti u ljudi, ali su primijećeni smanjena težina fetusa i smanjena osifikacija kada je izloženost majki bila 7,5 puta veća od izloženosti u ljudi. Postnatalni mortalitet okota nije zabilježen kada je izloženost majki koje doje bila 1,3 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi, dok je pri izloženosti koja je bila 3 puta veća zabilježen postnatalni mortalitet okota, istodobno s dokazom izlučivanja ranolazina u mlijeko štakora. Nisu primijećeni štetni učinci na novorođene štakore pri razini izloženosti sličnoj kao kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari u svim tabletama ranolazina s produljenim oslobađanjem:

karnauba vosak
hipromeloza
magnezijev stearat
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1)
celuloza, mikrokristalična
natrijev hidroksid
titanijev dioksid

Dodatne pomoćne tvari u tabletama od 750 mg:

gliceroltriacetat
laktoza hidrat
boja plava #1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133) i žuta #5/Tartrazine Aluminium Lake (E102)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

Blister pakiranje: 5 godina
Pakiranje u bočici: 4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminij blisteri s 15 ili 20 tableta u blister kartici. Jedna kutija sadrži 2, 3 ili 5 blister kartica (30, 60 ili 100 tableta) ili jednu bočicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/462/005 60 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/006 60 tableta u bočici
EU/1/08/462/011 30 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/012 100 tableta u blister pakiranju

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. ožujka 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP podnosi se svake tri godine.

Ako se rokovi podnošenja PSUR-a podudaraju s nadopunama RMP-a dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Dodatno, ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija koja sadrži blister kartice ili kutija koja sadrži bočicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) i naljepnica na bočici.

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 375 mg tablete s produljenim oslobađanjem
ranolazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadržava 375 mg ranolazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Progutati cijelu tabletu. Ne žvakati.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/462/001 60 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/002 60 tableta u bočici
EU/1/08/462/007 30 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/008 100 tableta u blister pakiranju

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ranexa 375 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PVC/PVDC/Aluminij blisteri

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 375 mg tablete s produljenim oslobađanjem
ranolazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini International O.L.S.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

Simbol sunca/mjeseca

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija koja sadrži blister kartice ili kutija koja sadrži bočicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) i naljepnica na bočici.

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem
ranolazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadržava 500 mg ranolazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Progutati cijelu tabletu. Ne žvakati.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/462/003 60 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/004 60 tableta u bočici
EU/1/08/462/009 30 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/010 100 tableta u blister pakiranju

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ranexa 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PVC/PVDC/Aluminij blisteri

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem
ranolazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini International O.L.S.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

Simbol sunca/mjeseca

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija koja sadrži blister kartice ili kutija koja sadrži bočicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) i naljepnica na bočici.

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem
ranolazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadržava 750 mg ranolazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo E102 i laktozu; vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Progutati cijelu tabletu. Ne žvakati.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/462/005 60 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/006 60 tableta u bočici
EU/1/08/462/011 30 tableta u blister pakiranju
EU/1/08/462/012 100 tableta u blister pakiranju

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ranexa 750 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PVC/PVDC/Aluminij blisteri

1. NAZIV LIJEKA

Ranexa 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem
ranolazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini International O.L.S.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

Simbol sunca/mjeseca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ranexa 375 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Ranexa 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Ranexa 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem
ranolazin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu o lijeku. Možda ćete je trebati ponovno pročitati. Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ranexa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ranexu
3. Kako uzimati Ranexu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ranexu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je RANEXA i za što se koristi

Ranexa je lijek koji se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje angine pektoris, što je bol u prsištu ili nelagoda koju osjećate bilo gdje u gornjem dijelu tijela između vrata i gornjeg dijela trbuha, a koja se često pojavljuje prilikom vježbanja ili prevelike aktivnosti.

Obavezno se obratite liječniku ako se ne osjećate bolje ili ako se osjećate lošije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RANEXU

Nemojte uzimati Ranexu

- ako ste alergični na ranolazin ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6. ove upute.
- ako imate teške probleme s bubrezima.
- ako imate umjerene ili teške probleme s jetrom.
- ako uzimate određene lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (klaritromicin, telitromicin), gljivičnih infekcija (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), HIV infekcije (inhibitori proteaza), depresije (nefazodon) ili poremećaja srčanog ritma (npr. kinidin, dofetilid ili sotalol).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego počnete uzimati Ranexu:

- ako imate blage ili umjerene probleme s bubrezima.
- ako imate blage probleme s jetrom.
- ako ste ikada imali abnormalni elektrokardiogram (EKG).
- ako ste starija osoba.
- ako imate nisku tjelesnu težinu (60 kg ili manje).
- ako bolujete od zatajivanja srca.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, liječnik može odlučiti dati Vam manju dozu ili poduzeti druge preventivne mjere.

Uzimanje drugih lijekova i Ranexe

Nemojte uzimati sljedeće lijekove ako uzimate Ranexu:

- određene lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (klaritromicin, telitromicin), gljivičnih infekcija (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), HIV infekcije (inhibitori proteaza), depresije (nefazodon) ili poremećaja srčanog ritma (npr. kinidin, dofetilid ili sotalol).

Prije nego što počnete uzimati Ranexu obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- određene lijekove za liječenje bakterijske infekcije (eritromicin) ili gljivične infekcije (flukonazol), lijek za sprječavanje odbacivanja presađenog organa (ciklosporin) ili ako uzimate neke tablete za srce kao što su diltiazem ili verapamil. Ti lijekovi mogu izazvati povećanje broja nuspojava kao što su omaglica, mučnina ili povraćanje, a koje su moguće nuspojave Ranexe (vidjeti dio 4.). Liječnik može odlučiti dati Vam manju dozu.
- lijekove za liječenje epilepsije ili drugog neurološkog poremećaja (npr. fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital); ako uzimate rifampicin za infekciju (npr. tuberkulozu); ili ako uzimate biljni lijek gospinu travu, budući da ti lijekovi mogu smanjiti učinak Ranexe.
- lijekove za srce koji sadrže digoksin ili metoprolol, budući da liječnik može odlučiti promijeniti dozu tih lijekova dok uzimate Ranexu.
- određene lijekove za liječenje alergija (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), poremećaja srčanog ritma (npr. disopiramid, prokainamid) i depresije (npr. imipramin, doksepin, amitriptilin), budući da ti lijekovi mogu utjecati na Vaš EKG.
- određene lijekove za liječenje depresije (bupropion), psihoze, HIV infekcije (efavirenz) ili karcinoma (ciklofosamid).
- određene lijekove za liječenje visoke razine kolesterola u krvi (npr. simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Ti lijekovi mogu uzrokovati mišićnu bol i ozljedu mišića. Liječnik može odlučiti promijeniti dozu tog lijeka dok uzimate Ranexu.
- određene lijekove za sprječavanje odbacivanja transplantiranog organa (npr. takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus), jer liječnik može odlučiti promijeniti dozu tog lijeka dok uzimate Ranexu.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ranexa s hranom i pićem

Ranexu možete uzimati sa ili bez hrane. Tijekom liječenja Ranexom nemojte piti sok od grejpa.

Trudnoća

Ne biste smjeli uzimati Ranexu ako ste trudni, osim ako Vam to nije preporučio liječnik.

Dojenje

Ne biste smjeli uzimati Ranexu ako dojite. Obratite se svom liječniku za savjet ako dojite.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja Ranexe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Obratite se svom liječniku za savjet prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Ranexa može uzrokovati nuspojave kao što su omaglica (često), zamagljen vid (manje često), konfuzno stanje (manje često), halucinacije (manje često), dvoslike (manje često), poteškoće s koordinacijom pokreta (rijetko) koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Ako osjetite navedene simptome nemojte upravljati vozilima ili strojevima sve dok ti simptomi u potpunosti ne nestanu.

Ranexa 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže azo bojilo E102. Ovo bojilo može uzrokovati alergijske reakcije.

Ranexa 750 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže laktozu hidrat. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati RANEXU

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uvijek progutajte cijele tablete s vodom. Tablete nemojte mrviti, cuclati, žvakati ili ih lomiti na pola jer bi to moglo utjecati na način na koji se lijek otpušta iz tablete u Vaše tijelo.

Početna doza za odrasle je jedna tableta od 375 mg dvaput dnevno. Nakon 2 - 4 tjedna, vaš liječnik može povećati dozu kako bi se postigao pravi učinak. Najviša doza Ranexe je 750 mg dvaput dnevno.

Važno je da svom liječniku kažete ako imate nuspojave kao što je omaglica ili ako osjećate mučninu ili povraćate. Liječnik Vam može smanjiti dozu ili, ako to nije dovoljno, prekinuti liječenje Ranexom.

Primjena u djece i adolescenata

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne bi smjeli uzimati Ranexu.

Ako uzmete više Ranexe nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta Ranexe ili uzmete veću dozu od one koju vam je propisao liječnik, važno je da o tome odmah obavijestite svog liječnika. Ako ne možete kontaktirati svog liječnika obratite se najbližem odjelu hitne pomoći. Sa sobom ponesite preostale tablete, uključujući unutarnje i vanjsko pakiranje, kako bi bolnički djelatnici mogli lako utvrditi što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Ranexu

Ako ste zaboravili uzeti dozu uzmite je čim se sjetite, osim ako uskoro (za manje od 6 sati) ne morate uzeti sljedeću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Trebate prestati uzimati Ranexu i obratiti se liječniku bez odlaganja ako osjetite sljedeće simptome angioedema, što je rijetko stanje, ali može biti teško:

- otečeno lice, jezik ili grlo
- poteškoće s gutanjem
- urtikarija ili poteškoće s disanjem

Obavijestite svog liječnika ako ste osjetili česte nuspojave poput omaglice, mučnine ili povraćanja. Vaš liječnik može smanjiti dozu ili prekinuti liječenje Ranexom.

Druge nuspojave koje možete osjetiti uključuju sljedeće:

Česte nuspojave (pojavljuju se kod 1 do 10 od 100 korisnika) su:
konstipacija

omaglica
glavobolja
osjećaj mučnine, povraćanje
osjećaj slabosti

Manje česte nuspojave (pojavljuju se kod 1 do 10 korisnika na 1000) su:

promijenjen osjet
tjeskoba, poteškoće sa spavanjem, konfuzno stanje, halucinacije
zamazljen vid, poremećaji vida
promjene u osjetu (dodir ili okus), drhtavica, osjećaj umora ili tromosti, pospanost ili snenost, slabost ili nesvjestica, omaglica pri ustajanju
tamna mokraća, krv u mokraći, poteškoće s mokrenjem
dehidracija
poteškoće s disanjem, kašalj, krvarenje iz nosa
dvoslike
pretjerano znojenje, svrbež
osjećaj natečenosti ili nadutosti
iznenadne navale vrućine, niski krvni tlak
povećana razina kreatinina ili povećana razina uree u krvi, povećanje broja trombocita ili bijelih krvnih stanica, promjene u nalazu EKG-a
oticanje zglobova, bol u rukama i nogama
gubitak apetita i/ili težine
mišićni grčevi, mišićna slabost
zvonjenje u ušima i/ili osjećaj vrtnje
bol ili nelagoda u trbuhu, loša probava, suha usta ili vjetrovi

Rijetke nuspojave (pojavljuju se kod 1 do 10 korisnika na 10 000) su:

nemogućnost mokrenja
abnormalni laboratorijski nalazi koji se odnose na jetru
akutno zatajenje bubrega
promjene u osjetu mirisa, utruće usta ili usnica, poteškoće sa sluhom
hladan znoj, osip
poteškoće s koordinacijom pokreta
sniženje krvnog tlaka pri ustajanju
smanjenje ili gubitak svijesti
dezorijentacija
osjećaj hladnoće u rukama i nogama
koprivnjača, alergijske reakcije na koži
impotencija
nemogućnost hodanja zbog nestabilnosti
upala gušterače ili crijeva
gubitak pamćenja
stezanje u grlu
niska razina natrija u krvi (hiponatremija) koja može uzrokovati umor i smetenost, trzanje mišića, grčeve i komu

Nuspojave s nepoznatom učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) su:
mioklonus

Prijavljivanje nuspojava

Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati RANEXU

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru tableta, vanjskom dijelu kutije i bočici iza oznake „Rok valjanosti“.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ranexa sadrži

Djelatna tvar u Ranexi je ranolazin. Jedna tableta sadrži 375 mg, 500 mg ili 750 mg ranolazina.

Pomoćne tvari su: hipromeloza, magnezijev stearat, metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer, mikrokristalična celuloza, natrijev hidroksid, titanijev dioksid i karnauba vosak.

Ovisno o jačini tablete, ovojnice tableta sadrže i:

tableta od 375 mg: makrogol, polisorbit 80, plava boja #2/Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

tableta od 500 mg: makrogol, talk, djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172)

tableta od 750 mg: gliceroltriacetat, laktoza hidrat, plava boja #1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133) i žuta boja #5/Tartazine Aluminium Lake (E102)

Kako Ranexa izgleda i sadržaj pakiranja

Ranexa tablete s produljenim oslobađanjem ovalnog su oblika.

Tablete od 375 mg su blijedoplave s utisnutim 375 s jedne strane.

Tablete od 500 mg su svijetlonarančaste s utisnutim 500 s jedne strane.

Tablete od 750 mg su blijedozelene s utisnutim 750 s jedne strane.

Ranexa je dostupna u kutijama koje sadrže 30, 60 ili 100 tableta u blisterima ili 60 tableta u plastičnoj bočici. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburg

Proizvođač

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Njemačka

ili

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.