

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 375 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

375 mg ranolazint tartalmaz tablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta
Ovális alakú, halványkék tabletta, egyik oldalán 375 bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ranexa kiegészítő kezelésként javallott felnőtteknél a nem megfelelően kontrollált, illetve az első vonalbeli antianginás kezelést (például béta-blokkolók és/vagy kalciumantagonisták) nem toleráló, stabil angina pectorisos betegek tüneti kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Ranexa 375 mg-os, 500 mg-os és 750 mg-os hatóanyagtartalmú retard tabletta formájában áll rendelkezésre.

Felnőttek: A Ranexa javasolt bevezető adagja naponta kétszer 375 mg. 2-4 hét elteltével az adagot a beteg válaszreakciójától függően naponta kétszer 500 mg-ra, majd a javasolt maximális adagra, a napi kétszeri 750 mg-ra tovább kell emelni (lásd 5.1 pont).

Ha a betegnél kezeléssel összefüggő mellékhatások jelentkeznek (pl. szédülés, émelygés vagy hányás), szükséges lehet a Ranexa adagját lecsökkenteni napi kétszer 500 vagy 375 mg-ra. Meg kell szakítani a kezelést, ha a tünetek a dóziscsökkentés ellenére sem szűnnek meg.

CYP3A4 és P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal történő egyidejű kezelés: Óvatos dózisztitrálás javasolt azoknál a betegeknél, akiket közepes erősségű CYP3A4 inhibitorokkal (pl. diltiazem, flukonazol, eritromicin) vagy P-gp inhibitorokkal (pl. verapamil, ciklosporin) kezelnek (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Erős CYP3A4 inhibitorokkal való együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Vesekárosodás: Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás (30–80 ml/perc kreatinin-clearance) esetén óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) a Ranexa adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Májkárosodás: Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont). Közepes, illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Ranexa adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Idősek: Idős betegeknél a dózisémlést óvatosan kell végezni (lásd 4.4 pont). Időseknél fokozott ranolazin-expozíció jelentkezhet a veseműködés időskori csökkenése következtében (lásd 5.2 pont). A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága időseknél magasabb volt (lásd 4.8 pont).

Alacsony testsúly: A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága alacsony testsúly (≤ 60 kg) esetén magasabb volt. Alacsony testsúlyú betegek esetén óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Pangásos szívelégtelenség: Közepes vagy súlyos fokú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA szerinti III.-IV. stádium) óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Ranexa biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Ranexa tablettát egészben kell lenyelni, nem szabad összetörni, félbe törni vagy szétrágni. A tablettát bevehető étellel vagy étkezés nélkül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos fokú veseelégtelenség (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Közepes vagy súlyos fokú májelégtelenség (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Erős hatású CYP3A4 inhibitorokkal (pl. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol, HIV proteáz-inhibitorok, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) való együttes adás (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Az amiodaron kivételével, az Ia. (pl. kinidin) vagy a III. osztályba sorolt (pl. dofetilid, szotalol) antiaritmiás szerekkel való együttes adása.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Óvatosság szükséges a ranolazin rendelésekor, illetve a dózis növelésekor az alábbi esetekben, ahol a betegnél fokozott expozíció várható:

- Közepes erősségű CYP3A4 inhibitorokkal való együttes adásakor (lásd 4.2 és 4.5 pont).
- P-gp inhibitorokkal való együttes adásakor (lásd 4.2 és 4.5 pont).
- Enyhe fokú májelégtelenség esetén (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Enyhe vagy közepesen súlyos fokú veseelégtelenség esetén (30–80 ml/perc kreatinin-clearance) (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Időseknel (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Alacsony súlyú betegeknél (≤ 60 kg) (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Közepes vagy súlyos fokú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA szerinti III.-IV. stádium) (lásd 4.2 és 5.2 pont)

Azoknál a betegeknél, ahol a fentiek közül több is fennáll, további expozíció növekedés várható.

Dózisfüggő mellékhatások előfordulása valószínű. Ha a Ranexa-t olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél a fentiek közül több is fennáll, a nemkívánatos eseményeket gyakrabban kell ellenőrizni, és ha szükséges, csökkenteni kell a dózist, illetve meg kell szakítani a kezelést.

E különböző alcsoportokban a nemkívánatos eseményeket eredményező fokozott expozíció kockázata magasabb azoknál a betegeknél, akiknél hiányzik a CYP2D6 aktivitás (gyenge metabolizálók, GM), mint azoknál, akiknél megfigyelhető a CYP2D6 metabolizáló képesség (extenzív metabolizálók, EM; lásd 5.2 pont). A fenti óvintézkedések a CYP2D6 GM betegek kockázatán alapulnak, és akkor szükségesek, ha nem ismert a beteg CYP2D6 státusa. Ha a beteg CYP2D6 EM státuszban van, akkor kevésbé szükséges az óvatosság. Amennyiben a beteg CYP2D6 státusát meghatározták (pl.

genotipizálással), vagy EM státusa már korábban ismert volt, a Ranexa óvatosan adható ezeknek a betegeknek, ha a fentebbi rizikófaktorokból több is fennáll náluk.

QT megnyúlás: A ranolazin blokkolja az IKr-t, és dózisfüggő módon meghosszabbítja a QTc-intervallumot. Beteg és egészséges önkéntesek kombinált adatainak populációsintű analízise azt mutatta, hogy a plazmakoncentráció-QTc görbe meredeksége 2,4 msec / 1000 ng/ml-nek becsülhető, ami megközelítőleg 2-7 msec közötti megnyúlást jelent a napi kétszer 500-1000 mg ranolazin adagnál mérhető plazmakoncentráció tartományban. Ennek megfelelően fokozott óvatosságot igényel azon betegek kezelése, akiknek az anamnézisben veleszületetten, vagy a családi anamnézisben szerepel hosszú QT-szindróma, olyan betegeknél, akiknél ismert a szerzett QT-intervallum megnyúlás, és azoknál a betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek befolyásolják a QTc-intervallumot (lásd 4.5 pont).

Gyógyszerkölcsönhatások: CYP3A4 induktorokkal való együttes adás hatástalanságot eredményezhet. A Ranexa nem alkalmazható CYP3A4 induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, orbáncfű) kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás: A kor előrehaladtával romlik a veseműködés, ezért fontos a veseműködés rendszeres ellenőrzése a ranolazin-kezelés során (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.2 pont).

Nátrium: A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz retard tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek ranolazinra kifejtett hatásai

CYP3A4 vagy P-gp inhibitorok: A ranolazin a citokróm CYP3A4 szubsztrátja. A CYP3A4 inhibitorok növelik a ranolazin plazmakoncentrációját. Az emelkedett plazmakoncentrációval együtt fokozódhat a dózisfüggő nemkívánatos esemény (pl. hányinger, szédülés) lehetősége. Napi kétszer 200 mg ketokonazol együttes adása a ranolazin-kezelés során 3,0-3,9-szeresére emelte a ranolazin AUC-értékét. Erős CYP3A4 inhibitorokkal (pl. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol, HIV proteáz-inhibitorok, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) való együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A grépfrútlé is erős CYP3A4 inhibitor.

A diltiazem (napi egyszer 180-360 mg) közepesen erős CYP3A4 inhibitor, dózistól függően 1,5–2,4-szeresére növeli a ranolazin átlagos dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa dózisének óvatos titrálása javasolt azoknál a betegeknél, akik diltiazem, vagy más közepesen erős CYP3A4 inhibitor (pl. eritromicin, flukonazol) kezelésben részesülnek. A Ranexa adagjának csökkentése lehet szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A ranolazin a P-gp szubsztrátja. A P-gp inhibitorok (pl. ciklosporin, verapamil) növelik a ranolazin plazma szintjét. A verapamil (napi háromszor 120 mg) 2,2-szeresére növeli a ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa dózisének óvatos titrálása javasolt azoknál a betegeknél, akik P-gp inhibitor kezelésben részesülnek. A Ranexa adagjának csökkentése lehet szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

CYP3A4 induktorok: A rifampicin (napi egyszer 600 mg) körülbelül 95%-kal csökkenti a ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa-kezelés megkezdése kerülendő CYP3A4 induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, orbáncfű) kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

CYP2D6 inhibitorok: A ranolazint részben a CYP2D6 metabolizálja, így ezen enzim inhibitorai növelhetik a ranolazin plazmakoncentrációját. Az erős CYP2D6 inhibitor paroxetin, napi egyszer 20 mg-os adagban, átlagosan 1,2-szeresére növelte a napi kétszer adott 1000 mg ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges. A napi kétszer 500 mg-os

adag mellett együtt adott erős CYP2D6 inhibitor körülbelül 62%-kal növelheti a ranolazin AUC-értékét.

A ranolazin egyéb gyógyszerekre kifejtett hatásai

A ranolazin közepesen erős vagy erős P-gp inhibitor, és gyenge CYP3A4 inhibitor, és növelheti a P-gp, illetve a CYP3A4 szubsztrátok plazmakoncentrációját. A P-gp által szállított gyógyszer szöveti eloszlása megnőhet.

Az érzékeny CYP3A4 szubsztrátok (pl. szimvasztatin, lovasztatin) és a szűk terápiás tartománnyal rendelkező CYP3A4 szubsztrátok (pl. ciklosporin, takrolimusz, sziirolimusz, everolimusz) esetében az adag módosítása válhat szükségessé, mivel a Ranexa megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját.

A rendelkezésre álló adatok alapján a ranolazin gyenge CYP2D6 inhibitor. A naponta kétszer adagolt 750 mg-os Ranexa 1,8-szorosára növelte a metoprolol plazmakoncentrációját. Ezért a metoprolol és más CYP2D6 szubsztrátok (pl. propafenon és flekainid, vagy kisebb mértékben a triciklusos antidepresszánsok és antipszichotikumok) expozíciója megnőhet Ranexával történő együttes adásakor, ezért a gyógyszerek kisebb dózisban történő adagolása válhat szükségessé.

A CYP2B6 lehetséges gátlását nem vizsgálták. A CYP2B6 szubsztrátjaival (pl. bupropion, efavirenz, ciklofoszfamid) való együttes adása fokozott odafigyelést igényel.

Digoxin: A Ranexa és a digoxin együttes adásakor a digoxin plazmakoncentráció átlagosan 1,5-szeres emelkedéséről számoltak be. Ezért a Ranexa-kezelés elkezdésekor és abbahagyásakor a digoxinszint ellenőrzése szükséges.

Szimvasztatin: A szimvasztatin metabolizmusa és clearance-e erősen függ a CYP3A4-től. Naponta kétszer 1000 mg Ranexa adása közel 2-szeresére növelte a szimvasztatin-lakton és a szimvasztatin-sav plazmakoncentrációját. A rhabdomyolysis a szimvasztatin nagy dózisaival volt összefüggésben, és a forgalomba hozatalt követően rhabdomyolysis eseteket figyeltek meg azoknál a betegeknél is, akik Ranexát és szimvasztatint kaptak. A legnagyobb adható szimvasztatin adag napi egyszeri 20 mg azoknál a betegeknél, akik a Ranexa bármelyik adagját szedik.

Atorvasztatin: Naponta kétszer 1000 mg Ranexa a napi egyszeri 80 mg atorvasztatin c_{max} -értékét 1,4-szeresére, AUC-értékét 1,3-szeresére növelte, az atorvasztatin metabolitok c_{max} - és AUC-értéke ugyanakkor kevesebb mint 35%-kal változott. A Ranexa szedésekor megfontolható az atorvasztatin adagjának korlátozása és a megfelelő klinikai monitorozás.

A Ranexa szedésekor megfontolható az egyéb, a CYP3A4 enzimek által metabolizált sztatinok (pl. lovasztatin) adagjának korlátozása.

Takrolimusz, ciklosporin, sziirolimusz, everolimusz: A takrolimusz (egy CYP3A4-szubsztrát) emelkedett plazmakoncentrációját figyelték meg a betegeknél a ranolazin adása után. Ajánlatos a takrolimusz vérszintjének ellenőrzése a Ranexa és takrolimusz együttes adásakor azért, hogy a takrolimusz adagolását megfelelően be lehessen állítani. Ez ajánlatos más szűk terápiás tartományú CYP3A4-szubsztrát esetében is (pl. ciklosporin, sziirolimusz, everolimusz).

A szerves kation transzporter 2 (organic cation transporter 2 – OCT2) által transzportált gyógyszerek: A metformin (naponta kétszer 1000 mg) plazma-expozíciója 1,4-szeresére nőtt, ha naponta kétszer 500 mg és 1,8-szorosára nőtt, ha naponta kétszer 1000 mg Ranexával adták egyidejűleg 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Egyéb OCT2 szubsztrátok, így például a pindolol és a vareniklin, de nem csak ezek esetében, az expozíció hasonló mértékben változhat.

Elvileg kockázatos a ranolazin együttes adása olyan gyógyszerekkel, melyekről tudott, hogy megnyújtják a QTc intervallumot, fokozódhat a farmakodinámiás interakciók lehetősége, és növekedhet a kamrai aritmiák kockázata. Ilyen gyógyszerek például egyes antihisztaminok

(pl. terfenadin, asztemizol, mizolasztin), egyes antiaritmiás szerek (pl. kinidin, dizopiramid, prokainamid), az eritromicin és a triciklusos antidepresszánsok (pl. imipramin, doxepin, amitriptilin).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség: A ranolazin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek embriotoxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Ranexa-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás: Nem ismert, hogy a ranolazin kiválasztódik-e az anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakodinámiás / toxikológiai vizsgálati adatok patkányok esetében azt mutatták, hogy a ranolazin kiválasztódik a tejbe (a részleteket lásd az 5.3 pontban). Nem zárható ki a szoptatott gyermekre vonatkozó kockázat. Szoptatás alatt a Ranexa nem alkalmazható.

Termékenység: Az állatoknál végzett reprodukciós vizsgálatok nem jeleztek a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont). A ranolazin humán fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ranexának a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A Ranexa szédülést, homályos látást, diplopiát, zavart állapotot koordinációs zavarokat és hallucinációt okozhat (lásd 4.8 pont), ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Ranexa-kezelésben részesülő betegeknél jelentkező nemkívánatos hatások általában enyhék vagy közepesek, és gyakran a kezelés első két hetében jelentkeznek. Ezeket a klinikai kifejlesztési program III. fázisa során jelentették, melyben összesen 1030 krónikus anginás beteget kezeltek Ranexával.

A kezeléssel feltehetőleg összefüggésbe hozható nemkívánatos eseményeket az alábbi lista tartalmazza, szervrendszerenként, szervenként és abszolút gyakoriságuk alapján. A gyakoriságot az alábbiak szerint csoportosítjuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: anorexia, csökkent étvágy, kiszáradás.

Ritka: hyponatremia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: szorongás, álmatlanság, zavart állapot, hallucináció.

Ritka: dezorientáció.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, fejfájás.

Nem gyakori: letargia, syncope, hypaesthesia, aluszékonyság, tremor, helyzetváltoztatáshoz kapcsolódó szédülés, paraesthesia.

Ritka: amnézia, csökkent tudati szint, eszméletvesztés, koordinációs rendellenességek, járászavar, parosmia.

Nem ismert: myoclonus.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: homályos látás, látászavar, diplopia.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: szédülés, fülszűrés.

Ritka: halláskárosodás.

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: hőhullám, hypotensio.

Ritka: perifériás hidegség érzés, ortostaticus hypotensio.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe, köhögés, orrvérzés.

Ritka: összeszoruló torok.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: székrekedés, hányás, hányinger.

Nem gyakori: hasi fájdalom, szájszárazság, emésztési zavar, szélgörcs, hasi diszkomfort érzés.

Ritka: hasnyálmirigy-gyulladás, erozív duodenitis, oralis hypaesthesia.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: pruritus, hyperhidrosis.

Ritka: angiooedema, allergiás dermatitis, urticaria, hideg verejtékezés, kiütés.

A csont- és izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: végtagfájdalom, izomgörcs, ízületi duzzanat, izomgyengeség.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori: dysuria, haematuria, chromaturia.

Ritka: akut veseelégtelenség, vizelet retentio.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Ritka: merevedési zavar.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: gyengeség.

Nem gyakori: fáradékonyság, perifériás oedema.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori: emelkedett szérum kreatininszint, emelkedett szérum karbamidszint, megnyúlt QTc intervallum, emelkedett thrombocytaszám vagy fehérvérsejtszám, testsúlycsökkenés.

Ritka: emelkedett májenzim értékek.

A nemkívánatos események profilja általában hasonló volt a MERLIN-TIMI 36 vizsgálatban. Ebben a hosszútávú vizsgálatban akut veseelégtelenséget is jelentettek a placebót kapó és a ranolazint kapó betegeknek egyaránt, kevesebb mint 1% előfordulási gyakorisággal. Azoknak a betegeknek a vizsgálata, akiknél az egyéb antianginás szerekkel történő kezelés miatt feltételezhetően nagyobb a nemkívánatos események kockázata, pl. cukorbetegség, NYHA szerinti I.-II. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek vagy obstruktív légúti betegségben szenvedők, azt bizonyította, hogy ezek a betegségek nem járnak együtt a nemkívánatos események gyakoriságának klinikailag jelentős mértékű fokozódásával.

A nemkívánatos események gyakoribb előfordulását észlelték a ranolazinnal kezelt beteg körében a RIVER-PCI vizsgálatban (lásd 5.1 pont), ahol a betegek inkomplett revascularizációs percutan coronaria intervenciót (PCI) követően placebót vagy legfeljebb naponta kétszeri 1000 mg adagban ranolazint kaptak, kb. 70 héten át. Ebben a vizsgálatban nagyobb volt a pangásos szívelégtelenséggel kapcsolatos jelentések gyakorisága a ranolazin csoportban (2,2% vs placebo: 1,0%). Továbbá, az átmeneti ischaemiás roham (TIA) is gyakrabban fordult elő a naponta kétszeri 1000 mg ranolazin adaggal kezelt betegeknek a placebohoz képest (1,0% vs. 0,2%); azonban a stroke előfordulása hasonló volt mindkét csoportban (ranolazin: 1,7% vs placebo: 1,5%).

Idősek, vesekárosodás, alacsony testsúly: Általában a nemkívánatos események gyakrabban jelentkeztek időseknél, és vesekárosodásban szenvedő betegeknél; ugyanakkor a nemkívánatos események típusai ezeknél az alcsoportoknál hasonlóak voltak az általános populációnál észleltekhöz. A leggyakrabban jelentett mellékhatások közül az alábbiak gyakrabban jelentkeztek Ranexa mellett (placebóval korrigált gyakoriság) időseknél (≥ 75 év), mint a fiatalabb (<75 év) betegeknél: székrekedés (8% vs. 5%), hányinger (6% vs. 3%), hypotensio (5% vs. 1%) és hányás (4% vs. 1%).

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 30–80 ml/perc), a normális veseműködésűekhez képest (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), a leggyakrabban jelentett mellékhatások és a placebóval korrigált gyakoriságuk a következők voltak: székrekedés (8% vs. 4%), szédülés (7% vs. 5%) és hányinger (4% vs. 2%).

Általánosságban, az alacsony testsúlyú (≤ 60 kg) betegeknél jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága hasonló volt, mint a nagyobb testsúlyú (> 60 kg) betegeknél; az alábbi gyakori nemkívánatos események placebóval korrigált gyakorisága azonban magasabb volt az alacsony testsúlyú betegeknél, a magasabb testsúlyúakhoz képest: hányinger (14% vs. 2%), hányás (6% vs. 1%) és hypotensio (4% vs. 2%).

Laboratóriumi leletek: Kismértékű, klinikailag jelentéktelen, reverzibilis szérumban kreatininszint emelkedést figyeltek meg Ranexával kezelt egészséges alanyoknál és betegeknél. Vesetoxicitás nem kapcsolódott ezekhez a leletekhez. Egészséges önkénteseknél végzett vesefunkció vizsgálatok a kreatinin-clearance csökkenését mutatták a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) változása nélkül, ami konzisztens a kreatinin vesetubulus szekréció gátlásával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy anginás betegeken végzett orális nagy dózisú tolerálhatósági vizsgálat során a szédülés, a hányinger és a hányás előfordulási gyakorisága a dózistól függően emelkedett. E nemkívánatos eseményeken kívül kettőslátás, letargia és syncope volt megfigyelhető az egészséges önkénteseknél végzett intravénás túladagolási vizsgálat során. Túladagolás esetén a beteg szoros monitorozása szükséges, tüneti és szupportív kezelés mellett.

A ranolazin körülbelül 62%-a kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialízissel a teljes kiürülés valószínűtlen.

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során beszámoltak a Ranexa halálos kimenetelű, szándékos túladagolásáról, önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinálva.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb szívgyógyszerek, ATC kód: C01EB18

Hatásmechanizmus: A ranolazin hatásmechanizmusa nagyrészt ismeretlen. A ranolazin a szívizomsejtekben a késői nátrium áram gátlásával fejthet ki bizonyos antianginás hatást. Ez csökkenti az intracelluláris nátrium felhalmozódást, és ennek következtében csökkenti az intracelluláris kalcium túlterhelést.

A ranolazin – a késői nátrium áramot csökkentő hatásával – valószínűleg ezeket az intracelluláris ion kiegyensúlyozatlanságokat csökkenti ischaemia során. A sejt kalcium többletének csökkentésével várhatóan javítja a szívizomzat elernyedését, és ezáltal csökkenti a balkamrai diastolés merevséget. Öt megnyúlt QT-szindrómás beteg (LQT3, SCN5A ΔKPQ gén mutáció) nyílt vizsgálata szolgáltatott klinikai bizonyítékot a késői nátrium áram ranolazin általi gátlására a QTc intervallum szignifikáns megrövidülése és a diastolés elernyedés javulása révén.

Ezek a hatások függetlenek a szívritmusban, vérnyomásban, illetve vazodilatációban beállt változásoktól.

Farmakodinámiás hatások

Haemodinamikai hatások: Kontrollos vizsgálatokban minimálisan csökkent a szívfrekvencia átlaga (<2 ütés/perc) és a systolés középnyomás (<3 Hgmm) azoknál a betegeknél, akiket csak ranolazinnal, vagy más antianginás szerrel kombinációban kezeltek.

Elektrokardiográfiai hatások: Ranexa-kezelés során dózis- és plazmakoncentráció-függő QTc intervallum növekedést (kb. 6 msec, napi kétszeri 1000 mg mellett), a T-hullám amplitúdójának csökkenését és néhány esetben csipkézett T-hullámot észleltek. A ranolazin felszíni EKG hatásai feltehetőleg a gyorsan helyreálló kálium áramlás gátlásának következménye, mely megnyújtja a kamrai akciós potenciált, valamint a késői nátrium áram gátlásának következménye, mely megrövidíti a kamrai akciós potenciált. Egy 1308 beteggel és egészséges önkéntessel végzett populációs analízis összevont adatai azt mutatták, hogy a QTc-nek az alapértékhez viszonyított átlagos növekedése 2,4 msec / 1000 ng/ml ranolazin plazmakoncentráció értéknek felel meg. Ez az érték összhangban van azokkal a kulcsfontosságú klinikai vizsgálati eredményekkel, ahol a napi kétszeri 500 és 750 mg adása után a QTcF (Fridericia-korrektció)-nak az alapértékhez viszonyított átlagos eltérése sorrendben 1,9 illetve 4,9 msec volt. A görbe meredeksége nagyobb azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős mértékű májkárosodás áll fenn.

Egy nagy kimenetel vizsgálatban (MERLIN-TIMI 36) 6560 akut koronária szindróma (instabil angina vagy ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA / NSTEMI ACS)) miatt kezelt betegnél nem volt különbség a Ranexa és a placebo között az összmortalitás kockázatának vonatkozásában (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,99), a hirtelen szívhalál (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,87), illetve a dokumentált tüneti aritmiák gyakoriságának vonatkozásában (3,0% vs. 3,1%).

Nem volt megfigyelhető proaritmias hatás a 3162 Ranexával kezelt betegnél 7 napos Holter monitorozás során a MERLIN-TIMI 36 vizsgálatban. Szignifikánsan ritkábban fordult elő aritmia a Ranexával kezelt betegeknél (80%) a placebohoz képest (87%), beleértve a ≥ 8 ütések kamrai tachycardiát is (5% vs. 8%).

Klinikai hatásosság és biztonságosság: A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy krónikus anginás betegek kezelésében a Ranexa hatásos és biztonságos volt, akár magában, akár más, szuboptimális antianginás szerekkel kombinációban alkalmazva.

A CARISA kulcsfontosságú vizsgálatban Ranexa-t adtak kiegészítésként napi egyszer 50 mg atenolol, napi egyszer 5 mg amlodipin, vagy napi egyszer 180 mg diltiazem mellé. Nyolcszázhuszonhárom beteget (23% nő) randomizáltak 12 hetes napi kétszer 750 mg, napi kétszer 1000 mg Ranexa-kezelésre, vagy placebo-ra. A Ranexa, mint kiegészítő kezelés, mindkét vizsgált dózistartományban hatásosabbnak bizonyult a placebónál a terhelési idő megnyújtásában a mélypontnál, 12 hét után. A két dózis között azonban nem volt különbség a terhelési időtartamát illetően (24 másodperc a placebohoz képest, $p \leq 0,03$).

A Ranexa jelentős mértékben csökkentette az egy hétre jutó anginás események számát, és a rövidhatású nitroglicerín-fogyasztást a placebohoz képest. A ranolazinra nem alakult ki tolerancia a kezelés során, és a kezelés hirtelen megszakítása után nem jelentkezett rebound fokozódás az anginás események számában. A napi kétszer 1000 mg-os adag mellett a terhelési időszak javulása a nők esetében a férfiaknál észlelt javulás kb. 33%-a volt. Ugyanakkor mind a férfiaknál, mind a nőknél az

anginás rohamok gyakorisága és a nitroglicerín-fogyasztás hasonló mértékben csökkent. Tekintettel a dózisfüggő mellékhatásokra és a napi kétszer 750 és 1000 mg-os adag hasonló hatásosságára, a javasolt maximális adag a napi kétszer 750 mg.

Egy másik vizsgálatban, az ERICA-ban, Ranexa-t adtak napi egyszer 10 mg (maximális előírt adag) amlodipin-kezelés mellé. Ötszázhatvanöt beteget randomizáltak, akik 1 hétig a napi egyszer 10 mg amlodipin-kezelés mellé bevezető adagként napi kétszer 500 mg Ranexa-t, vagy placebót, majd 6 héten keresztül naponta kétszer 1000 mg Ranexa-t, vagy placebót kaptak. Továbbá, a vizsgálati populáció 45%-a még hosszúhatású nitrátot is kapott. A Ranexa szignifikánsan csökkentette az egy hétre jutó anginás események számát ($p = 0,028$), és a rövidhatású nitroglicerín-fogyasztást ($p = 0,014$) a placebohoz képest. Mind az átlagos anginás események száma, mind a nitroglicerintabletta-fogyasztás mértéke körülbelül heti egyre csökkent.

A fő dóziskereső vizsgálatban, a MARISA-ban, a ranolazint monoterápiában alkalmazták. Százkilencvenegy beteget randomizáltak, akik napi kétszer 500 mg Ranexa-t, napi kétszer 1000 mg Ranexa-t, napi kétszer 1500 mg Ranexa-t, vagy placebót kaptak, mindegyiket egy hétig, keresztzett vizsgálati formában. A Ranexa szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebohoz képest a terhelési idő megnyúlásának vonatkozásában, az angináig eltelt idő, valamint az 1 mm-es ST-depresszió megjelenéséig eltelt idő vonatkozásában valamennyi vizsgált dózissnál, megfigyelhető dózisfüggő válasz mellett. A terhelhetőségi idő javulása statisztikailag szignifikáns volt a placebohoz viszonyítva a ranolazin mindhárom adagjánál, a napi kétszer 500 mg melletti 24 másodperctől a napi kétszer 1500 mg melletti 46 másodpercig, dózisfüggő választ mutatva. Ebben a vizsgálatban a terhelhetőségi idő a leghosszabb az 1500 mg-os csoportnál volt, azonban a mellékhatások száma is aránytalanul megnőtt, így az 1500 mg-os dózist a továbbiakban nem vizsgálták.

Egy nagy kimenetel vizsgálatban (MERLIN-TIMI 36) 6560 akut koronária szindróma (instabil angina vagy ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA / NSTEMI ACS)) miatt kezelt betegnél nem volt különbség Ranexa és a placebo között az összmortalitás kockázatának vonatkozásában (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,99), a hirtelen szívhálál (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,87) illetve a dokumentált tüneti aritmiák gyakoriságának vonatkozásában (3,0% vs. 3,1%), ha azokat a szokásos gyógyszeres kezelés mellé adják (beleértve a béta-blokkolókat, kalciumcsatorna-blokkolókat, nitrátokat, thrombocytá aggregáció gátlókat, lipidszintcsökkentőket és ACE-inhibitorokat). Hozzávetőlegesen a MERLIN-TIMI 36 betegek felének volt anginás anamnézise. Az eredmények azt mutatták, hogy a terhelhetőségi idő a ranolazinnal kezelt betegekénél 31 másodperccel volt hosszabb, mint a placebo kapó betegekénél ($p = 0,002$). A Seattle-i Angina Kérdőív több dimenzió tekintetében szignifikáns hatásokat mutatott, beleértve az angina gyakoriságát ($p < 0,001$), a placebóval kezelt betegekkel összevetve.

Csak kevés nem-kaukázusi beteg került be a kontroll vizsgálatokba; ezért nem vonható le következtetés a nem-kaukázusi egyénekre vonatkozó hatásosság és biztonságosság tekintetében.

A III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos, eseményvezérelt RIVER-PCI vizsgálatban 2604,18 éves vagy idősebb beteg esetében, akiknek a kórtörténetében krónikus angina és percutan coronaria interventio (PCI) utáni inkomplett revascularisatio szerepelt, dózistitrálást végeztek naponta kétszeri 1000 mg-ig (ez az adag nem elfogadott a jelenlegi alkalmazási előírásban). Nem találtak szignifikáns különbséget az összetett elsődleges végpont (az ischaemia-vezérelt revascularisatio vagy az ischaemia-vezérelt, revascularisatio nélküli hospitalizáció első előfordulási időpontja) tekintetében a ranolazin csoport (26,2%), és a placebo csoport (28,3%) között (relatív kockázat 0,95, 95%-os CI 0,82-1,10; $p = 0,48$). Az össz-mortalitás, a cardiovascularis halálozás vagy a súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (major adverse cardiovascular events, MACE) és a szívelégtelenség okozta hospitalizáció kockázata hasonló volt a teljes populáció körében, a kezelt csoportokban; azonban MACE előfordulásáról gyakrabban számoltak be a 75 éves vagy idősebb, ranolazinnal kezelt betegek esetében, mint a placebo csoportban (17,0% vs. 11,3%); ráadásul a 75 éves vagy idősebb betegekénél az össz-mortalitás számszerű növekedése (9,2% vs. 5,1%, $p = 0,074$) volt kimutatható.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Ranexa orális alkalmazása után a plazma csúcskoncentráció (c_{max}) jellemzően 2-6 óra között figyelhető meg. A dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapot általában napi kétszeri adás mellett 3 napon belül érhető el.

Felszívódás: Az azonnal-felszabaduló ranolazin tablettá átlagos abszolút biológiai hasznosíthatósága orális alkalmazás után 35-50%, jelentős egyének közti variabilitással. A Ranexa-expozíció a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A dinamikus egyensúlyi állapot szerinti AUC-ben 2,5-3-szoros növekedés mutatkozott, amint a dózis napi kétszer 500 mg-ról 1000 mg-ra növekedett. Egészséges önkénteseken végzett farmakokinetikai vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotú c_{max} átlagosan körülbelül 1770 (SD 1040) ng/ml volt, és az egyensúlyi állapotú AUC_{0-12} átlagosan 13 700 (SD 8290) ng × h/ml volt, napi kétszer 500 mg adása után. Az étkezés nem befolyásolja sem a ranolazin felszívódásának mértékét, sem annak gyorsaságát.

Megoszlás: A ranolazin hozzávetőleg 62%-a kötődik a plazmafehérjékhez, főleg az alfa-1 savas glikoproteinhez, és kevésbé az albuminhoz. Az átlagos dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat (V_{ss}) körülbelül 180 l.

Elimináció: A ranolazin nagyrészt metabolizálódik. Kevesebb mint 5%-a ürül változatlan formában a vizeletben és a székletben. Egészséges egyéneknél orálisan alkalmazott [^{14}C]-ranolazin egyszeri 500 mg-os adagja után a radioaktivitás 73%-a volt mérhető a vizeletben és 25%-a a székletben.

A ranolazin-clearance dózisfüggő, a dózis növelésével csökken. Eliminációs felezési ideje megközelítőleg 2-3 óra intravénás adás után. Orális alkalmazás után a terminális felezési idő dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 7 óra, a felszívódás mértékét korlátozó kiválasztódás következtében.

Biotranszformáció: A ranolazin gyorsan és nagy mértékben metabolizálódik. Egészséges fiatal felnőtteknél egyszeri 500 mg [^{14}C]-ranolazin adása után a plazmában hozzávetőleg 13%-os radioaktivitás mérhető. Nagyszámú metabolit azonosítható a plazmában (47 metabolit), a vizeletben (>100 metabolit) és a székletben (25 metabolit). Tizennégy elsődleges lebomlási útvonalat azonosítottak, amelyek közül az O-demetiláció és az N-dealkiláció a legjelentősebbek. Humán máj mikroszomákat használó *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a ranolazin elsősorban a CYP3A4 által, valamint a CYP2D6 által metabolizálódik. Napi kétszer 500 mg adag mellett a CYP2D6 aktivitással nem bíró egyéneknél (gyenge metabolizálók, GM) 62%-kal magasabb az AUC, mint azoknál, akiknek megfelelő a CYP2D6 metabolizáló kapacitásuk (extenzív metabolizálók, EM). Napi kétszer 1000 mg esetén ez a különbség 25% volt.

Különleges betegcsoportok

A ranolazin farmakokinetikájára kifejtett különféle tényezők hatását vizsgálták egy populáció szintű farmakokinetikai vizsgálatban 928 anginás és egészséges személynél.

Nem: A nemnek nem volt klinikailag jelentős hatása a farmakokinetikai paraméterekre.

Idősek: A kornak magában nem volt klinikailag jelentős hatása a farmakokinetikai paraméterekre. Az időseknél azonban magasabb lehet a ranolazin-expozíció a korral összefüggő veseműködés-csökkenés következtében.

Testsúly: A 40 kg-os egyéneknél – 70 kg-os egyénekkel összehasonlítva – az expozíció körülbelül 1,4-szer nagyobb volt.

Krónikus szívelégtelenség: A NYHA szerint III.-IV. osztályba sorolt, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a plazmakoncentráció körülbelül 1,3-szer magasabb volt.

Vesekárosodás: A veseműködésnek a ranolazin farmakokinetikáját befolyásoló hatását felmérő vizsgálatban a ranolazin AUC a normális vesefunkciójú egyénekhez képest átlagosan 1,7-2-szer magasabb volt azoknál az egyéneknél, akiknél enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos fokú

vesekárosodás állt fenn. A vesekárosodásban szenvedők között nagy volt az egyének közti variabilitás az AUC vonatkozásában. A veseműködés csökkenésével nőtt a metabolitok AUC-értéke. Egy farmakológiailag aktív ranolazin-metabolit AUC-értéke 5-ször volt magasabb a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedőknél.

A populációs farmakokinetikai analízisben a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance 40 ml/perc) betegeknel a ranolazin-expozíció 1,2-szer magasabb volt. A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) betegeknel a becsült ranolazin-expozíció 1,3-1,8-szer volt magasabb.

Nem vizsgálták a dialízis hatását a ranolazin farmakokinetikájára.

Májkárosodás: A ranolazin farmakokinetikáját vizsgálták enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknel. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekkel vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Enyhe fokú májkárosodás esetén a ranolazin AUC nem változott, azonban a közepes fokú májkárosodásban szenvedőknél 1,8-szeresére emelkedett. Ezeknél a betegeknel a QT megnyúlás kifejezettebb volt.

Gyermekek és serdülők:

Gyermekeknel és serdülőknél (<18 év) a ranolazin farmakokinetikai paramétereit nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A klinikai vizsgálatoknál nem észlelt, de a klinikai expozícióhoz hasonló szintű állatkísérletek során megfigyelt nemkívánatos reakciók a következők voltak: a javasolt maximális klinikai dózist háromszorosan meghaladó plazmakoncentráció esetén a ranolazin adásakor konvulziók, és nagyobb mértékű halálozás volt megfigyelhető patkányoknál és kutyáknál.

Patkányokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok arra utalnak, hogy a kezelés során mellékvese elváltozások jelentkeztek az embereknél észlelthez képest kissé nagyobb expozíció mellett. Ez a hatás együtt jár a koleszterin plazmakoncentráció emelkedésével. Embereknél nem észleltek hasonló elváltozásokat. Embereknél nem számoltak be az adrenocortikális tengelyre vonatkozó hatásról.

Hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokban a ranolazint egereknek 50 mg/kg/nap-ig (150 mg/m²/nap) és patkányoknak 150 mg/kg/nap (900 mg/m²/nap) dózisban adva nem észlelték semmilyen tumortípus előfordulási gyakoriságának releváns növekedését. Ezek az adagok ezeknél a fajoknál a maximális tolerálható adagot jelentik, és a 0,1, illetve 0,8-szeresei a maximális 2 grammos humán dózishoz, mg/m² alapon számítva.

A hím és nőstény patkányoknál a várható humán expozíció (AUC) 3,6 és 6,6-szeresének megfelelő dózishoz, orálisan alkalmazott ranolazin nem volt hatással a termékenységre.

Az embriofötális toxicitási vizsgálatokat patkányokon és nyulakon végeztek: nyulak magzataiban nem tapasztaltak hatást, amikor az anyák plazma ranolazinszintjei (AUC) hasonlóak voltak a várt humán szintekhez. Patkányokban nem észleltek magzatokra gyakorolt hatást, amikor az anyaállatok a várható humán expozíció (AUC) 2-szeresének voltak kitéve, míg 7,5-szeres expozíciónál csökkent a magzati súly és csökkent a csontképződés. Patkányokon az utódok postnatis mortalitása nem volt észlelhető, amikor az anyaállatok a várható humán expozíció 1,3-szeresének voltak kitéve, míg 3-szoros expozíciónál kimutatható volt a postnatis mortalitás, és a ranolazin tejjel történő kiválasztódását is bizonyították. Az újszülött patkányokon nem figyeltek meg káros hatásokat a humán expozícióhoz hasonló szinteknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Minden ranolazin retard tablettában megtalálható segédanyagok:

karnauba viasz
hipromellóz
magnézium-sztearát
metakrilsav-etilakrilát kopolimer (1:1)
mikrokristályos cellulóz
nátrium-hidroxid
titán-dioxid

További segédanyagok a 375 mg-os tablettában:

makrogol
poliszorbát 80
kék #2/Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás: 5 év

Tartály csomagolás: 4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolás buboréksomagolásonként 15 vagy 20 tablettá.
Kartondobozonként 2, 3 vagy 5 buboréksomagolás (30, 60 vagy 100 tablettá), vagy egy HDPE-tartály, 60 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/462/001 60 tablettá buboréksomagolásban
EU/1/08/462/002 60 tablettá üvegben
EU/1/08/462/007 30 tablettá buboréksomagolásban
EU/1/08/462/008 100 tablettá buboréksomagolásban

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. március 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 500 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg ranolazint tartalmaz tablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta
Ovális alakú, világos narancssárga tabletta, egyik oldalán 500 bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ranexa kiegészítő kezelésként javasolt felnőtteknél a nem megfelelően kontrollált, illetve az első vonalbeli antianginás kezelést (például béta-blokkolók és/vagy kalciumantagonisták) nem toleráló stabil angina pectorisos betegek tüneti kezelésében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Ranexa 375 mg-os, 500 mg-os és 750 mg-os hatóanyagtartalmú retard tabletta formájában áll rendelkezésre.

Felnőttek: A Ranexa javasolt bevezető adagja naponta kétszer 375 mg. 2-4 hét elteltével az adagot a beteg válaszreakciójától függően naponta kétszer 500 mg-ra, majd a javasolt maximális adagra, a napi kétszeri 750 mg-ra tovább kell emelni (lásd 5.1 pont).

Ha a betegnél kezeléssel összefüggő mellékhatások jelentkeznek (pl. szédülés, émelygés vagy hányás), szükséges lehet a Ranexa adagját lecsökkenteni napi kétszer 500 vagy 375 mg-ra. Meg kell szakítani a kezelést, ha a tünetek a dóziscsökkentés ellenére sem szűnnek meg.

CYP3A4 és P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal történő egyidejű kezelés: Óvatos dózistitrálás javasolt azoknál a betegeknél, akiket közepes erősségű CYP3A4 inhibitorokkal (pl. diltiazem, flukonazol, eritromicin) vagy P-gp inhibitorokkal (pl. verapamil, ciklosporin) kezelnek (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Erős CYP3A4 inhibitorokkal való együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Vesekárosodás: Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás (30–80 ml/perc kreatinin-clearance) esetén óvatos dózistitrálás javasolt (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) a Ranexa adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Májkárosodás: Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatos dózistitrálás javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont). Közepes, illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Ranexa adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Idősek: Idős betegeknél a dózisemlést óvatosan kell végezni (lásd 4.4 pont). Időseknél fokozott ranolazin-expozíció jelentkezhet a veseműködés időskori csökkenése következtében (lásd 5.2 pont). A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága időseknél magasabb volt (lásd 4.8 pont).

Alacsony testsúly: A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága alacsony testsúly (≤ 60 kg) esetén magasabb volt. Alacsony testsúlyú betegek esetén óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Pangásos szívelégtelenség: Közepes vagy súlyos fokú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA szerinti III.-IV. stádium) óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Ranexa biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Ranexa tablettát egészben kell lenyelni, nem szabad összetörni, félbe törni vagy szétrágni. A tablettát bevehető étellel vagy étkezés nélkül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Közepes vagy súlyos fokú májkárosodás (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Erős hatású CYP3A4 inhibitorokkal (pl. itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol, HIV proteáz-inhibitorok, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) való együttes adás (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Az amiodaron kivételével, az Ia. (pl. kinidin) vagy a III. osztályba sorolt (pl. dofetilid, szotalol) antiaritmiás szerekkel való együttes adása.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Óvatosság szükséges a ranolazin rendelésekor, illetve a dózis növelésekor az alábbi esetekben, ahol a betegnél fokozott expozíció várható:

- Közepes erősségű CYP3A4 inhibitorokkal való együttes adásakor (lásd 4.2 és 4.5 pont).
- P-gp inhibitorokkal való együttes adásakor (lásd 4.2 és 4.5 pont).
- Enyhe fokú májkárosodás esetén (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén (30–80 ml/perc kreatinin-clearance) (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Időseknel (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Alacsony súlyú betegeknél (≤ 60 kg) (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Közepes vagy súlyos fokú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA szerinti III.-IV. stádium) (lásd 4.2 és 5.2 pont)

Azoknál a betegeknél, ahol a fentiek közül több is fennáll, további expozíciónövekedés várható. Dózisfüggő mellékhatások előfordulása valószínű. Ha a Ranexa-t olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél a fentiek közül több is fennáll, a nemkívánatos eseményeket gyakrabban kell ellenőrizni, és ha szükséges, csökkenteni kell a dózist, illetve meg kell szakítani a kezelést.

E különböző alcsoportokban a nemkívánatos eseményeket eredményező fokozott expozíció kockázata magasabb azoknál a betegeknél, akiknél hiányzik a CYP2D6 aktivitás (gyenge metabolizálók, GM), mint azoknál, akiknél megfigyelhető a CYP2D6 metabolizáló képesség (extenzív metabolizálók, EM; lásd 5.2 pont). A fenti óvintézkedések a CYP2D6 GM betegek kockázatán alapulnak, és akkor szükségesek, ha nem ismert a beteg CYP2D6 státusa. Ha a beteg CYP2D6 EM státuszban van, akkor kevésbé szükséges az óvatosság. Amennyiben a beteg CYP2D6 státusát meghatározták (pl. genotipizálással), vagy EM státusa már korábban ismert volt, a Ranexa óvatosan adható ezeknek a betegeknél, ha a fentebb rizikófaktorokból több is fennáll náluk.

QT megnyúlás: A ranolazin blokkolja az IKr-t, és dózisfüggő módon meghosszabbítja a QTc-intervallumot. Beteg és egészséges önkéntesek kombinált adatainak populációsintű analízise azt mutatta, hogy a plazmakoncentráció-QTc görbe meredeksége 2,4 msec / 1000 ng/ml-nek becsülhető, ami megközelítőleg 2-7 msec közötti megnyúlást jelent a napi kétszer 500-1000 mg ranolazin adagnál mérhető plazmakoncentráció tartományban. Ennek megfelelően fokozott óvatosságot igényel azon betegek kezelése, akiknek az anamnézisben veleszületetten, vagy a családi anamnézisben szerepel hosszú QT-szindróma, olyan betegeknél, akiknél ismert a szerzett QT-intervallum megnyúlás, és azoknál a betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek befolyásolják a QTc-intervallumot (lásd 4.5 pont).

Gyógyszerkölcsönhatások: CYP3A4 induktorokkal való együttes adás hatástalanságot eredményezhet. A Ranexa nem alkalmazható CYP3A4 induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, orbáncfű) kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás: A kor előrehaladtával romlik a veseműködés, ezért fontos a veseműködés rendszeres ellenőrzése a ranolazin-kezelés során (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.2 pont).

Nátrium: A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz retard tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek ranolazinra kifejtett hatásai

CYP3A4 vagy P-gp inhibitorok: A ranolazin a citokróm CYP3A4 szubsztrátja. A CYP3A4 inhibitorok növelik a ranolazin plazmakoncentrációját. Az emelkedett plazmakoncentrációval együtt fokozódhat a dózisfüggő nemkívánatos esemény (pl. hányinger, szédülés) lehetősége. Napi kétszer 200 mg ketokonazol együttes adása a ranolazin-kezelés során 3,0-3,9-szeresére emelte a ranolazin AUC-értékét. Erős CYP3A4 inhibitorokkal (pl. itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol, HIV proteáz-inhibitorok, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) való együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A grépfrútlé is erős CYP3A4 inhibitor.

A diltiazem (napi egyszer 180-360 mg) közepesen erős CYP3A4 inhibitor, dózistól függően 1,5 – 2,4-szeresére növeli a ranolazin átlagos dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa dózisának óvatos titrálása javasolt azoknál a betegeknél, akik diltiazem, vagy más közepesen erős CYP3A4 inhibitor (pl. eritromicin, flukonazol) kezelésben részesülnek. A Ranexa adagjának csökkentése lehet szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A ranolazin a P-gp szubsztrátja. A P-gp inhibitorok (pl. ciklosporin, verapamil) növelik a ranolazin plazma szintjét. A verapamil (napi háromszor 120 mg) 2,2-szeresére növeli a ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa dózisának óvatos titrálása javasolt azoknál a betegeknél, akik P-gp inhibitor kezelésben részesülnek. A Ranexa adagjának csökkentése lehet szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

CYP3A4 induktorok: A rifampicin (napi egyszer 600 mg) körülbelül 95%-kal csökkenti a ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa-kezelés megkezdése kerülendő CYP3A4 induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, orbáncfű) kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

CYP2D6 inhibitorok: A ranolazint részben a CYP2D6 metabolizálja, így ezen enzim inhibitorai növelhetik a ranolazin plazmakoncentrációját. Az erős CYP2D6 inhibitor paroxetin, napi egyszer 20 mg-os adagban, átlagosan 1,2-szeresére növelte a napi kétszer adott 1000 mg ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges. A napi kétszer 500 mg-os adag mellett együtt adott erős CYP2D6 inhibitor körülbelül 62%-kal növelheti a ranolazin AUC-értékét.

A ranolazin egyéb gyógyszerekre kifejtett hatásai

A ranolazin közepesen erős vagy erős P-gp inhibitor, és gyenge CYP3A4 inhibitor, és növelheti a P-gp, illetve a CYP3A4 szubsztrátok plazmakoncentrációját. A P-gp által szállított gyógyszer szöveti eloszlása megnőhet.

Az érzékeny CYP3A4 szubsztrátok (pl. szimvasztatin, lovasztatin) és a keskeny terápiás tartománnyal rendelkező CYP3A4 szubsztrátok (pl. ciklosporin, takrolimusz, sziirolimusz, everolimusz) esetében az adagolás módosítása válhat szükségessé, mivel a Ranexa megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját.

A rendelkezésre álló adatok alapján a ranolazin gyenge CYP2D6 inhibitor. A naponta kétszer adagolt 750 mg-os Ranexa 1,8-szorosára növelte a metoprolol plazmakoncentrációját. Ezért a metoprolol és más CYP2D6 szubsztrátok (pl. pl. propafenon és flekainid, vagy kisebb mértékben a triciklusos antidepresszánsok és antipszichotikumok) expozíciója megnőhet Ranexával történő együttes adásakor, ezért e gyógyszerek kisebb dózisban történő adagolása válhat szükségessé.

A CYP2B6 lehetséges gátlását nem vizsgálták. A CYP2B6 szubsztrátjaival (pl. bupropion, efavirenz, ciklofoszfamid) való együttes adása fokozott odafigyelést igényel.

Digoxin: A Ranexa és a digoxin együttes adásakor a digoxin plazmakoncentráció átlagosan 1,5-szeres emelkedéséről számoltak be. Ezért a Ranexa-kezelés elkezdésekor és abbahagyásakor a digoxinszint ellenőrzése szükséges.

Szimvasztatin: A szimvasztatin metabolizmusa és clearance-e erősen függ a CYP3A4-től. Naponta kétszer 1000 mg Ranexa adása közel 2-szeresére növelte a szimvasztatin-lakton és a szimvasztatin-sav plazmakoncentrációját. A rhabdomyolysis a szimvasztatin nagy dózisaival volt összefüggésben, és a forgalomba hozatalt követően rhabdomyolysis eseteket figyeltek meg azoknál a betegeknél is, akik Ranexa-t és szimvasztatint kaptak. A legnagyobb adható szimvasztatin adag napi egyszeri 20 mg azoknál a betegeknél, akik a Ranexa bármelyik adagját szedik.

Atorvasztatin: Naponta kétszer 1000 mg dózisban adott Ranexa a napi egyszer 80 mg-ban alkalmazott atorvasztatin c_{max} értékét 1,4 –szeresére, AUC-értékét 1,3 –szeresére növelte, az atorvasztatin metabolitok c_{max} és AUC-értéke ugyanakkor kevesebb mint 35%-kal változott. Ajánlatos megfontolni az atorvasztatin adagjának korlátozását és a megfelelő klinikai monitorozást a Ranexát szedő betegek esetében.

Az egyéb, a CYP3A4 enzimek által metabolizált sztatinek (pl. lovasztatin) adagjának korlátozását ajánlatos megfontolni a Ranexát szedő betegek esetében.

Takrolimusz, ciklosporin, sziirolimusz, everolimusz: A takrolimusz (egy CYP 3A4-szubsztrát) emelkedett plazmakoncentrációját figyelték meg a betegeknél a ranolazin adása után. Ajánlatos a takrolimusz vérszintjének ellenőrzése a Ranexa és takrolimusz együttes adásakor azért, hogy a takrolimusz adagolását megfelelően be lehessen állítani. Ez ajánlatos más szűk terápiás tartományú CYP3A4-szubsztrát esetében is (pl. ciklosporin, sziirolimusz, everolimusz).

A szerves kation transzporter 2 (organic cation transporter 2 - OCT2) által transzportált gyógyszerek: A metformin (naponta kétszer 1000 mg) plazma-expozíciója sorrendben 1,4-szeresére nőtt, ha naponta kétszer 500 mg és 1,8-szorosára nőtt, ha naponta kétszer 1000 mg Ranexával adták egyidejűleg 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Egyéb OCT2 szubsztrátok, így például a pindolol és a vareniklin esetében az expozíció hasonló mértékben változhat.

Elvileg kockázatos a ranolazin együttes adása olyan gyógyszerekkel, melyekről tudott, hogy megnyújtják a QTc intervallumot, fokozódhat a farmakodinámiás interakciók lehetősége, és növekedhet a kamrai aritmiák kockázata. Ilyen gyógyszerek például egyes antihisztaminok (pl. terfenadin, asztemizol, mizolasztin), egyes antiaritmiás szerek (pl. kinidin, dizopiramid, prokainamid), az eritromicin és a triciklusos antidepresszánsok (pl. imipramin, doxepin, amitriptilin).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség: A ranolazin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek embriotoxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Ranexa-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás: Nem ismert, hogy a ranolazin kiválasztódik-e az anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakodinámiás / toxikológiai vizsgálati adatok patkányok esetében azt mutatták, hogy a ranolazin kiválasztódik az anyatejbe (a részleteket lásd az 5.3 pontban). Nem zárható ki a szoptatott gyermekekre vonatkozó kockázat. Szoptatás alatt a Ranexa nem alkalmazható.

Termékenység: Az állatoknál végzett reprodukciós vizsgálatok nem jeleztek a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont). A ranolazin humán fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ranexának a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A Ranexa szédülést, homályos látást, diplopiát, zavart állapotot, koordinációs zavarokat és hallucinációt okozhat (lásd 4.8 pont), ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Ranexa-kezelésben részesülő betegeknél jelentkező nemkívánatos hatások általában enyhék vagy közepesek, és gyakran a kezelés első két hetében jelentkeznek. Ezeket a klinikai kifejlesztési program III. fázisa során jelentették, melyben összesen 1030 krónikus anginás beteget kezeltek Ranexával.

A kezeléssel feltehetőleg összefüggésbe hozható nemkívánatos eseményeket az alábbi lista tartalmazza, szervrendszerenként, szervenként és abszolút gyakoriságuk alapján. A gyakoriságot az alábbiak szerint csoportosítjuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: anorexia, csökkent étvágy, kiszáradás.

Ritka: hyponatremia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: szorongás, álmatlanság, zavart állapot, hallucináció.

Ritka: dezorientáció.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, fejfájás.

Nem gyakori: letargia, syncope, hypaesthesia, aluszékonyság, tremor, helyzetváltoztatáshoz kapcsolódó szédülés, paresthesia.

Ritka: amnézia, csökkent tudati szint, eszméletvesztés, koordinációs rendellenességek, járás-zavar, parosmia.

Nem ismert: myoclonus.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: homályos látás, látászavar, diplopia.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: szédülés, fülcsengés.

Ritka: halláskárosodás.

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: hőhullám, hypotensio.

Ritka: perifériás hidegség érzés, ortostaticus hypotensio.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe, köhögés, orrvérzés.

*Ritka:*összeszoruló torok.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: székrekedés, hányás, hányinger.

Nem gyakori: hasi fájdalom, szájszárazság, emésztési zavar, szélgörcs, hasi diszkomfort érzés.

Ritka: hasnyálmirigy-gyulladás, erozív duodenitis, oralis hypaesthesia.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: pruritus, hyperhydrosis.

Ritka: angiooedema, allergiás dermatitis, urticaria, hideg verejtékezés, kiütés.

A csont- és izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: végtagfájdalom, izomgörcs, ízületi duzzanat, izomgyengeség.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori: dysuria, haematuria, chromaturia.

Ritka: akut veseelégtelenség, vizelet retentio.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Ritka: merevedési zavar.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: gyengeség.

Nem gyakori: fáradékonyság, perifériás oedema.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori: emelkedett szérum kreatininszint, emelkedett szérum karbamidszint, megnyúlt QTc intervallum, emelkedett thrombocyta-szám vagy fehérvérsejt-szám, testsúlycsökkenés.

Ritka: emelkedett májenzim értékek.

A nemkívánatos események profilja általában hasonló volt a MERLIN-TIMI 36 vizsgálatban. Ebben a hosszútávú vizsgálatban akut veseelégtelenséget is jelentettek a placebót kapó és a ranolazint kapó betegeknek egyaránt, kevesebb mint 1% előfordulási gyakorisággal. Azoknak a betegeknek a vizsgálata, akiknél az egyéb antianginás szerekkel történő kezelés miatt feltételezhetően nagyobb a nemkívánatos események kockázata, pl. cukorbeteg, NYHA szerinti I.-II. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek vagy obstruktív légúti betegségben szenvedők, azt bizonyította, hogy ezek a betegségek nem járnak együtt a nemkívánatos események gyakoriságának klinikailag jelentősebb mértékű fokozódásával.

A nemkívánatos események gyakoribb előfordulását észlelték a ranolazinnal kezelt beteg körében a RIVER-PCI vizsgálatban (lásd 5.1 pont), ahol a betegek inkomplett revascularizációs percutan coronaria intervenciót (PCI) követően placebót vagy legfeljebb naponta kétszeri 1000 mg adagban ranolazint kaptak, kb. 70 héten át. Ebben a vizsgálatban nagyobb volt a pangásos szívelégtelenséggel kapcsolatos jelentések gyakorisága a ranolazin csoportban (2,2% vs placebo: 1,0%). Továbbá, az átmeneti ischaemiás roham (TIA) is gyakrabban fordult elő a naponta kétszeri 1000 mg ranolazin adaggal kezelt betegeknek a placebohoz képest (1,0% vs. 0,2%); azonban a stroke előfordulása hasonló volt mindkét csoportban (ranolazin: 1,7% vs placebo: 1,5%).

Idősek, vesekárosodás, alacsony testsúly: Általában a nemkívánatos események gyakrabban jelentkeztek időseknél, és vesekárosodásban szenvedő betegeknél; ugyanakkor a nemkívánatos események típusai ezeknél az alcsoportoknál hasonlóak voltak az általános populációnál észleltekhöz. A leggyakrabban jelentett mellékhatások közül az alábbiak gyakrabban jelentkeztek Ranexa mellett (placebóval korrigált gyakoriság) időseknél (≥ 75 év), mint a fiatalabb (<75 év) betegeknél: székrekedés (8% vs. 5%), hányinger (6% vs. 3%), hypotensio (5% vs. 1%) és hányás (4% vs. 1%).

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 30 –80 ml/perc), a normális veseműködésűekhez képest (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), a leggyakrabban jelentett mellékhatások és a placebóval korrigált gyakoriságuk a következők voltak: székrekedés (8% vs. 4%), szédülés (7% vs. 5%) és hányinger (4% vs. 2%).

Általánosságban, az alacsony testsúlyú (≤ 60 kg) betegeknél jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága hasonló volt, mint a nagyobb testsúlyú (> 60 kg) betegeknél; az alábbi gyakori nemkívánatos események placebóval korrigált gyakorisága azonban magasabb volt az alacsony testsúlyú betegeknél, a magasabb testsúlyúakhoz képest: hányinger (14% vs. 2%), hányás (6% vs. 1%) és hypotensio (4% vs. 2%).

Laboratóriumi leletek: Kismértékű, klinikailag jelentéktelen, reverzibilis szérumban kreatininszint emelkedést figyeltek meg Ranexával kezelt egészséges alanyoknál és betegeknél. Vesetoxicitás nem kapcsolódott ezekhez a leletekhez. Egészséges önkénteseknél végzett vesefunkció vizsgálatok a kreatinin-clearance csökkenését mutatták a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) változása nélküli, ami konzisztens a kreatinin vesetubulus szekréció gátlásával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy anginás betegeken végzett orális nagy dózisú tolerálhatósági vizsgálat során a szédülés, a hányinger és a hányás előfordulási gyakorisága a dózistól függően emelkedett. E nemkívánatos eseményeken kívül kettőslátás, letargia és syncope volt megfigyelhető az egészséges önkénteseknél végzett intravénás túladagolási vizsgálat során. Túladagolás esetén a beteg szoros monitorozása szükséges, tüneti és szupportív kezelés mellett.

A ranolazin körülbelül 62%-a kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialízissel a teljes kiürülés valószínűtlen.

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során beszámoltak a Ranexa halálos kimenetelű, szándékos túladagolásáról, önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinálva.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb szívgyógyszerek, ATC kód: C01EB18

Hatásmechanizmus: A ranolazin hatásmechanizmusa nagyrészt ismeretlen. A ranolazin a szívizomsejtekben a késői nátrium áram gátlásával fejthet ki bizonyos antianginás hatást. Ez csökkenti az intracelluláris nátrium felhalmozódást, és ennek következtében csökkenti az intracelluláris kalcium túlterhelést. A ranolazin – a késői nátrium áramot csökkentő hatásával – valószínűleg ezeket az intracelluláris ion kiegyensúlyozatlanságokat csökkenti ischaemia során. A sejt

kalcium többletének csökkentésével várhatóan javítja a szívizomzat elernyedését, és ezáltal csökkenti a balkamrai diastolés merevséget. Öt megnyúlt QT-szindrómás beteg (LQT3, SCN5A ΔKPQ gén mutáció) nyílt vizsgálata szolgáltatott klinikai bizonyítékot a késői nátrium áramlás ranolazin általi gátlására a QTc intervallum szignifikáns megrövidülése és a diastolés elernyedés javulása révén.

Ezek a hatások függetlenek a szívritmusban, vérnyomásban, illetve vazodilatációban beállt változásoktól.

Farmakodinámiás hatások

Haemodinamikai hatások: Kontrollos vizsgálatokban minimálisan csökkent a szívfrekvencia átlaga (<2 ütés/perc) és a systolés középnyomás (<3 Hgmm) azoknál a betegeknél, akiket csak ranolazinnal, vagy más antianginás szerrel kombinációban kezeltek.

Elektrokardiográfiai hatások: Ranexa-kezelés során dózis- és plazmakoncentráció-függő QTc intervallumnövekedést (kb. 6 msec, napi kétszeri 1000 mg mellett), a T-hullám amplitúdójának csökkenését és néhány esetben csipkézett T-hullámot észleltek. A ranolazin felszíni EKG hatásai feltehetőleg a gyorsan helyreálló kálium áramlás gátlásának következménye, mely megnyújtja a kamrai akciós potenciált, valamint a késői nátrium áramlás gátlásának következménye, mely megrövidíti a kamrai akciós potenciált. Egy 1308 beteggel és egészséges önkéntessel végzett populációs analízis összevont adatai azt mutatták, hogy a QTc-nek az alapértékhez viszonyított átlagos növekedése 2,4 msec / 1000 ng/ml ranolazin plazmakoncentráció változás értéknek felel meg. Ez az érték összhangban van azokkal a kulcsfontosságú klinikai vizsgálati eredményekkel, ahol a napi kétszeri 500 és 750 mg adása után a QTcF (Fridericia-korrektció)-nak az alapértékhez viszonyított átlagos eltérése sorrendben 1,9, illetve 4,9 msec volt. A görbe meredeksége nagyobb azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős mértékű májkárosodás áll fenn.

Egy nagy kimenetel vizsgálatban (MERLIN-TIMI 36) 6560 akut koronária szindróma (instabil angina vagy ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA / NSTEMI ACS)) miatt kezelt betegnél nem volt különbség a Ranexa és a placebo között az összmortalitás kockázatának vonatkozásában (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,99), a hirtelen szívhalál (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,87), illetve a dokumentált tüneti aritmiák gyakoriságának vonatkozásában (3,0% vs. 3,1%).

Nem volt megfigyelhető proaritmias hatás a 3162 Ranexával kezelt betegnél 7 napos Holter monitorozás során a MERLIN-TIMI 36 vizsgálatban. Szignifikánsan ritkábban fordult elő aritmia a Ranexával kezelt betegeknél (80%) a placebohoz képest (87%), beleértve a ≥ 8 ütéses kamrai tachycardiát is (5% vs. 8%).

Klinikai hatásosság és biztonságosság: A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy krónikus anginás betegek kezelésében a Ranexa hatásos és biztonságos volt, akár magában, akár más, szuboptimális antianginás szerekkel kombinációban alkalmazva.

A CARISA kulcsfontosságú vizsgálatban Ranexa-t adtak kiegészítésként napi egyszer 50 mg atenolol, napi egyszer 5 mg amlodipin, vagy napi egyszer 180 mg diltiazem mellé. Nyolcszázhuszonhárom beteget (23% nő) randomizáltak 12 hetes napi kétszer 750 mg, napi kétszer 1000 mg Ranexa-kezelésre, vagy placeboóra. A Ranexa, mint kiegészítő kezelés, mindkét vizsgált dózistartományban hatásosabbnak bizonyult a placebónál a terhelési idő megnyújtásában a mélypontnál, 12 hét után. A két dózis között azonban nem volt különbség a terhelési időtartamát illetően (24 másodperc a placebohoz képest, $p \leq 0,03$).

A Ranexa jelentős mértékben csökkentette az egy hétre jutó anginás események számát, és a rövidhatású nitroglicerín-fogyasztást a placebohoz képest. A ranolazinra nem alakult ki tolerancia a kezelés során, és a kezelés hirtelen megszakítása után nem jelentkezett rebound fokozódás az anginás események számában. A napi kétszer 1000 mg-os adag mellett a terhelési időszak javulása a nők esetében a férfiaknál észlelt javulás kb. 33%-a volt. Ugyanakkor mind a férfiaknál, mind a nőknél az anginás rohamok gyakorisága és a nitroglicerín-fogyasztás mértéke hasonló mértékben csökkent.

Tekintettel a dózisfüggő mellékhatásokra és a napi kétszer 750 és 1000 mg-os adag hasonló hatásosságára, a javasolt maximális adag a napi kétszer 750 mg.

Egy másik vizsgálatban, az ERICA-ban, Ranexa-t adtak napi egyszer 10 mg (maximális előírt adag) amlodipin-kezelés mellé. Ötszázhatvanöt beteget randomizáltak, akik 1 hétig a napi egyszer 10 mg amlodipin-kezelés mellé bevezető adagként napi kétszer 500 mg Ranexa-t, vagy placebót, majd 6 héten keresztül naponta kétszer 1000 mg Ranexa-t, vagy placebót kaptak. Továbbá, a vizsgálati populáció 45%-a még hosszúhatású nitrátot is kapott. A Ranexa szignifikánsan csökkentette az egy hétre jutó anginás események számát ($p = 0,028$), és a rövidhatású nitroglicerinfogyasztást ($p = 0,014$) a placebohoz képest. Mind az átlagos anginás események száma, mind a nitroglicerintabletta-fogyasztás mértéke körülbelül heti egyre csökkent.

A fő dóziskereső vizsgálatban, a MARISA-ban, a ranolazint monoterápiában alkalmazták. Százkilencvenegy beteget randomizáltak, akik napi kétszer 500 mg Ranexa-t, napi kétszer 1000 mg Ranexa-t, napi kétszer 1500 mg Ranexa-t, vagy placebót kaptak, mindegyiket egy hétig, keresztetett vizsgálati formában. A Ranexa szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebohoz képest a terhelési idő megnyúlásának vonatkozásában, az angináig eltelt idő, valamint az 1 mm-es ST-depresszió megjelenéséig eltelt idő vonatkozásában valamennyi vizsgált dózissal, megfigyelhető dózisfüggő válasz mellett. A terhelhetőségi idő javulása statisztikailag szignifikáns volt a placebohoz viszonyítva a ranolazin mindhárom adagjánál, a napi kétszer 500 mg melletti 24 másodperctől a napi kétszer 1500 mg melletti 46 másodpercig, dózisfüggő választ mutatva. Ebben a vizsgálatban a terhelhetőségi idő a leghosszabb az 1500 mg-os csoportnál volt, azonban a mellékhatások száma is aránytalanul megnőtt, így az 1500 mg-os dózist a továbbiakban nem vizsgálták.

Egy nagy kimenetel vizsgálatban (MERLIN-TIMI 36) 6560 akut koronária szindróma (instabil angina vagy ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA / NSTEMI ACS)) miatt kezelt betegeknél nem volt különbség Ranexa és a placebo között az ösztörtalitás kockázatának vonatkozásában (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,99), a hirtelen szívhalál (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,87) illetve a dokumentált tüneti aritmiák gyakoriságának vonatkozásában (3,0% vs. 3,1%), ha azokat a szokásos gyógyszeres kezelés mellé adják (beleértve a béta-blokkolókat, kalciumcsatorna-blokkolókat, nitrátokat, thrombocytá aggregáció gátlókat, lipidszintcsökkentőket és ACE-inhibitorokat). Hozzávetőlegesen a MERLIN-TIMI 36 betegek felének volt anginás anamnézise. Az eredmények azt mutatták, hogy a terhelhetőségi idő a ranolazinnal kezelt betegeknél 31 másodperccel volt hosszabb, mint a placebo kapó betegeknél ($p = 0,002$). A Seattle-i Angina Kérdőív több dimenzió tekintetében szignifikáns hatásokat mutatott, beleértve az angina gyakoriságát ($p < 0,001$), a placebóval kezelt betegekkkel összevetve.

Csak kevés nem-kaukázusi beteg került be a kontroll vizsgálatokba; ezért nem vonható le következtetés a nem-kaukázusi egyénekre vonatkozó hatásosság és biztonságosság tekintetében.

A III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos, eseményvezérelt RIVER-PCI vizsgálatban 2604,18 éves vagy idősebb beteg esetében, akiknek a kórtörténetében krónikus angina és percutan coronaria interventio (PCI) utáni inkomplett revascularisatio szerepelt, dózistitrálást végeztek naponta legfeljebb kétszeri 1000 mg-ig (ez az adag nem elfogadott a jelenlegi alkalmazási előírásban). Nem találtak szignifikáns különbséget az összetett elsődleges végpont (az ischaemia-vezérelt revascularisatio vagy az ischaemia-vezérelt, revascularisatio nélküli hospitalizáció első előfordulási időpontja) tekintetében a ranolazin csoport (26,2%), és a placebo-csoport (28,3%) között (relatív kockázati 0,95, 95%-os CI 0,82-1,10; $p = 0,48$). Az össz-mortalitás, a cardiovascularis halálozás vagy a súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (major adverse cardiovascular events, MACE) és a szívelégtelenség okozta hospitalizáció kockázata hasonló volt a teljes populáció körében, a kezelt csoportokban; azonban, MACE előfordulásáról gyakrabban számoltak be a 75 éves vagy idősebb ranolazinnal kezelt betegek esetében, mint a placebo csoportban (17,0% vs. 11,3%); ráadásul a 75 éves vagy idősebb betegeknél az össz-mortalitás számszerű növekedése (9,2% vs. 5,1%, $p = 0,074$) volt kimutatható.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Ranexa orális alkalmazása után a plazma csúcskoncentráció (c_{max}) jellemzően 2-6 óra között figyelhető meg. A dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapot általában napi kétszeri adás mellett 3 napon belül érhető el.

Felszívódás: Az azonnal-felszabaduló ranolazin tablettá átlagos abszolút biológiai hasznosíthatósága orális alkalmazás után 35-50%, jelentős egyének közti variabilitással. A Ranexa-expozíció a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A dinamikus egyensúlyi állapot szerinti AUC-ben 2,5-3-szoros növekedés mutatkozott, amint a dózis napi kétszer 500 mg-ról 1000 mg-ra növekedett. Egészséges önkénteseken végzett farmakokinetikai vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotú c_{max} átlagosan körülbelül 1770 (SD 1040) ng/ml volt, és az egyensúlyi állapotú AUC₀₋₁₂ átlagosan 13 700 (SD 8290) ng × h/ml volt, napi kétszer 500 mg adása után. Az étkezés nem befolyásolja sem a ranolazin felszívódásának mértékét, sem annak gyorsaságát.

Megoszlás: A ranolazin hozzávetőleg 62%-a kötődik a plazmafehérjékhez, főleg az alfa-1 savas glikoproteinhez, és kevésbé az albuminhoz. Az átlagos dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat (V_{ss}) körülbelül 180 l.

Elimináció: A ranolazin nagyrészt metabolizálódik. Kevesebb mint 5%-a ürül változatlan formában a vizeletben és a székletben. Egészséges egyéneknél orálisan alkalmazott [¹⁴C]-ranolazin egyszeri 500 mg-os adagja után a radioaktivitás 73%-a volt mérhető a vizeletben és 25%-a a székletben.

A ranolazin-clearance dózisfüggő, a dózis növelésével csökken. Eliminációs felezési ideje megközelítőleg 2-3 óra intravénás adás után. Orális alkalmazás után a terminális felezési idő dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 7 óra, a felszívódás mértékét korlátozó kiválasztódás következtében.

Biotranszformáció: A ranolazin gyorsan és nagy mértékben metabolizálódik. Egészséges fiatal felnőtteknél egyszeri 500 mg [¹⁴C]-ranolazin adása után a plazmában hozzávetőleg 13%-os radioaktivitás mérhető. Nagyszámú metabolit azonosítható a plazmában (47 metabolit), a vizeletben (>100 metabolit) és a székletben (25 metabolit). Tizennégy elsődleges lebomlási útvonalat azonosítottak, amelyek közül az O-demetiláció és az N-dealkiláció a legjelentősebbek. Humán máj mikroszómákat használó *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a ranolazin elsősorban a CYP3A4 által, valamint a CYP2D6 által metabolizálódik. Napi kétszer 500 mg adag mellett a CYP2D6 aktivitással nem bíró egyéneknél (gyenge metabolizálók, GM) 62%-kal magasabb az AUC, mint azoknál, akiknek megfelelő a CYP2D6 metabolizáló kapacitásuk (extenzív metabolizálók, EM). Napi kétszer 1000 mg esetén ez a különbség 25% volt.

Különleges betegcsoportok

A ranolazin farmakokinetikájára kifejtett különféle tényezők hatását vizsgálták egy populáció szintű farmakokinetikai vizsgálatban 928 anginás és egészséges személynél.

Nemi hatások: A nemnek nem volt klinikailag jelentős hatása a farmakokinetikai paraméterekre.

Idősek: A kornak magában nem volt klinikailag jelentős hatása a farmakokinetikai paraméterekre. Az időseknél azonban magasabb lehet a ranolazin-expozíció a korrall összefüggő veseműködés csökkenés következtében.

Testsúly: A 40 kg-os egyéneknél – 70 kg-os egyénekekkel összehasonlítva – az expozíció körülbelül 1,4-szer nagyobb volt.

Krónikus szívelégtelenség: A NYHA szerint III-IV osztályba sorolt, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a plazmakoncentráció körülbelül 1,3-szer magasabb volt.

Vesekárosodás: A veseműködésnek a ranolazin farmakokinetikáját befolyásoló hatását felmérő vizsgálatban a ranolazin AUC a normális vesefunkciójú egyénekhez képest átlagosan 1,7-2-szer magasabb volt azoknál az egyéneknél, akiknél enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos fokú

vesekárosodás állt fenn. A vesekárosodásban szenvedők között nagy volt az egyének közti variabilitás az AUC vonatkozásában. A veseműködés csökkenésével nőtt a metabolitok AUC-értéke. Egy farmakológiailag aktív ranolazin-metabolit AUC-értéke 5-ször volt magasabb a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedőknél.

A populációs farmakokinetikai analízisben a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance 40 ml/perc) betegeknek a ranolazin-expozíció 1,2-szer magasabb volt. A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) betegeknek a becsült ranolazin-expozíció 1,3-1,8-szer volt magasabb.

Nem vizsgálták a dialízis hatását a ranolazin farmakokinetikájára.

Májkárosodás: A ranolazin farmakokinetikáját vizsgálták enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Enyhe fokú májkárosodás esetén a ranolazin AUC nem változott, azonban a közepes fokú májkárosodásban szenvedőknél 1,8-szeresére emelkedett. Ezeknél a betegeknek a QT megnyúlás kifejezettebb volt.

Gyermekek és serdülők:

Gyermekeknek és serdülőknél (<18 év) a ranolazin farmakokinetikai paramétereit nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A klinikai vizsgálatoknál nem észlelt, de a klinikai expozícióhoz hasonló szintű állatkísérletek során megfigyelt nemkívánatos reakciók a következők voltak: a javasolt maximális klinikai dózist háromszorosan meghaladó plazmakoncentráció esetén a ranolazin adásakor konvulziók, és nagyobb mértékű halálozás volt megfigyelhető patkányoknál és kutyáknál.

Patkányokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok arra utalnak, hogy a kezelés során mellékvese elváltozások jelentkeztek az embereknél észlelhető képest kissé nagyobb expozíció mellett. Ez a hatás együtt jár a koleszterin plazmakoncentráció emelkedésével. Embereknél nem észleltek hasonló elváltozásokat. Embereknél nem számoltak be az adreno-cortikális tengelyre vonatkozó hatásról.

Hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokban a ranolazint egereknek 50 mg/kg/nap-ig (150 mg/m²/nap) és patkányoknak 150 mg/kg/nap (900 mg/m²/nap) dózisban adva nem észleltek semmilyen tumortípus előfordulási gyakoriságának releváns növekedését. Ezek az adagok ezeknél a fajoknál a maximális tolerálható adagot jelentik, és 0,1, illetve 0,8-szeresei a maximális 2 grammos humán dózishoz, mg/m² alapon számítva.

A hím és nőstény patkányoknál a várható humán expozíció (AUC) 3,6 és 6,6-szeresének megfelelő dózist, orálisan alkalmazott ranolazin nem volt hatással a termékenységre.

Az embriofötális toxicitási vizsgálatokat patkányokon és nyulakon végeztek: nyulak magzataiban nem tapasztaltak hatást, amikor az anyák plazma ranolazinszintjei (AUC) hasonlóak voltak a várt humán szintekhez. Patkányokban nem észleltek magzatokra gyakorolt hatást, amikor az anyaállatok a várható humán expozíció (AUC) 2-szeresének voltak kitéve, míg 7,5-szeres expozíciónál csökkent a magzati súly és csökkent a csontképződés. Patkányokon az utódok postnatalis mortalitása nem volt észlelhető, amikor az anyaállatok a várható humán expozíció 1,3-szeresének voltak kitéve, míg 3-szoros expozíciónál kimutatható volt a postnatalis mortalitás, és a ranolazin tejfel történő kiválasztódását is bizonyították. Az újszülött patkányokon nem figyeltek meg káros hatásokat a humán expozícióhoz hasonló szinteknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Minden ranolazin retard tablettában megtalálható segédanyagok:

karnauba viasz
hipromellóz
magnézium-sztearát
metakrilsav-etilakrilát kopolimer (1:1)
mikrokristályos cellulóz
nátrium-hidroxid
titán-dioxid

További segédanyagok az 500 mg tablettában:

makrogol
poli(vinil-alkohol) - részlegesen hidrolizált
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás: 5 év

Üvegcsomagolás: 4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolás, buboréksomagolásonként 15 vagy 20 tablettá.
Kartondobozonként 2, 3 vagy 5 buboréksomagolás (30, 60 vagy 100 tablettá), vagy egy HDPE-üveg, 60 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/462/003 60 tablettá buboréksomagolásban
EU/1/08/462/004 60 tablettá üvegben
EU/1/08/462/009 30 tablettá buboréksomagolásban
EU/1/08/462/010 100 tablettá buboréksomagolásban

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. március 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 750 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

750 mg ranolazint tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok: 0,04 mg E102 azo színezőanyagot és 12,0 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta

Ovális alakú, halványzöld tabletta, egyik oldalán 750 bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ranexa kiegészítő kezelésként javasolt felnőtteknél a nem megfelelően kontrollált, illetve az első vonalbeli antianginás kezelést (például béta-blokkolók és/vagy kalciumantagonisták) nem toleráló stabil angina pectorisos betegek tüneti kezelésében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Ranexa 375 mg-os, 500 mg-os és 750 mg-os hatóanyagtartalmú retard tabletta formájában áll rendelkezésre.

Felnőttek: A Ranexa javasolt bevezető adagja naponta kétszer 375 mg. 2-4 hét elteltével az adagot a beteg válaszreakciójától függően naponta kétszer 500 mg-ra, majd a javasolt maximális adagra, a napi kétszeri 750 mg-ra tovább kell emelni (lásd 5.1 pont).

Ha a betegnél kezeléssel összefüggő mellékhatások jelentkeznek (pl. szédülés, émelygés vagy hányás), szükséges lehet a Ranexa adagját lecsökkenteni napi kétszer 500 vagy 375 mg-ra. Meg kell szakítani a kezelést, ha a tünetek a dóziscsökkentés ellenére sem szűnnek meg.

CYP3A4 és P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal történő egyidejű kezelés: Óvatos dózistitrálás javasolt azoknál a betegeknél, akiket közepes erősségű CYP3A4 inhibitorokkal (pl. diltiazem, flukonazol, eritromicin) vagy P-gp inhibitorokkal (pl. verapamil, ciklosporin) kezelnek (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Erős CYP3A4 inhibitorokkal való együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Vesekárosodás: Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás (30–80 ml/perc kreatinin-clearance) esetén óvatos dózistitrálás javasolt (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) a Ranexa adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Májkárosodás: Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatos dózistitrálás javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont). Közepes, illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Ranexa adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Idősek: Idős betegeknel a dózisemelését óvatosan kell végezni (lásd 4.4 pont). Időseknél fokozott ranolazin-expozíció jelentkezhet a veseműködés időskori csökkenése következtében (lásd 5.2 pont). A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága időseknél magasabb volt (lásd 4.8 pont).

Alacsony testsúly: A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága alacsony testsúly (≤ 60 kg) esetén magasabb volt. Alacsony testsúlyú betegek esetén óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Pangásos szívelégtelenség: Közepes vagy súlyos fokú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknel (NYHA szerinti III.-IV. stádium) óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekkorúak: A Ranexa nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Gyermekek és serdülők

A Ranexa biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Ranexa tablettát egészben kell lenyelni, nem szabad összetörni, félbe törni vagy szétrágni. A tablettát bevehető étellel vagy étkezés nélkül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Közepes vagy súlyos fokú májkárosodás (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Erős hatású CYP3A4 inhibitorokkal (pl. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol, HIV proteáz-inhibitorok, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) való együttes adás (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Az amiodaron kivételével, az Ia. (pl. kinidin) vagy a III. osztályba sorolt (pl. dofetilid, szotalol) antiaritmiás szerekkel való együttes adása.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Óvatosság szükséges a ranolazin rendelésekor, illetve a dózis növelésekor az alábbi esetekben, ahol a betegnél fokozott expozíció várható:

- Közepes erősségű CYP3A4 inhibitorokkal való együttes adásakor (lásd 4.2 és 4.5 pont).
- P-gp inhibitorokkal való együttes adásakor (lásd 4.2 és 4.5 pont).
- Enyhe fokú májkárosodás esetén (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén (30–80 ml/perc kreatinin-clearance) (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Időseknél (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Alacsony súlyú betegeknel (≤ 60 kg) (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).
- Közepes vagy súlyos fokú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknel (NYHA szerinti III.-IV. stádium) (lásd 4.2 és 5.2 pont)

Azoknál a betegeknel, ahol a fentiek közül több is fennáll, további expozíciónövekedés várható. Dózisfüggő mellékhatások előfordulása valószínű. Ha a Ranexa-t olyan betegeknel alkalmazzák, akiknél a fentiek közül több is fennáll, a nemkívánatos eseményeket gyakrabban kell ellenőrizni, és ha szükséges, csökkenteni kell a dózist, illetve meg kell szakítani a kezelést.

E különböző alcsoportokban a nemkívánatos eseményeket eredményező fokozott expozíció kockázata magasabb azoknál a betegeknel, akiknél hiányzik a CYP2D6 aktivitás (gyenge metabolizálók, GM),

mint azoknál, akiknél megfigyelhető a CYP2D6 metabolizáló képesség (extenzív metabolizálók, EM; lásd 5.2 pont). A fenti óvintézkedések a CYP2D6 GM betegek kockázatán alapulnak, és akkor szükségesek, ha nem ismert a beteg CYP2D6 státusa. Ha a beteg CYP2D6 EM státuszban van, akkor kevésbé szükséges az óvatosság. Amennyiben a beteg CYP2D6 státusát meghatározták (pl. genotipizálással), vagy EM státusa már korábban ismert volt, a Ranexa óvatosan adható ezeknek a betegeknek, ha a fentebbi rizikófaktorokból több is fennáll náluk.

QT megnyúlás: A ranolazin blokkolja az IKr-t, és dózisfüggő módon meghosszabbítja a QTc-intervallumot. Beteg és egészséges önkéntesek kombinált adatainak populációsztű analízise azt mutatta, hogy a plazmakoncentráció-QTc görbe meredeksége 2,4 msec / 1000 ng/ml-nek becsülhető, ami megközelítőleg 2-7 msec közötti megnyúlást jelent a napi kétszer 500-1000 mg ranolazin adagnál mérhető plazmakoncentráció tartományban. Ennek megfelelően fokozott óvatosságot igényel azon betegek kezelése, akiknek az anamnézisben veleszületetten, vagy a családi anamnézisben szerepel hosszú QT-szindróma, olyan betegeknél, akiknél ismert a szerzett QT-intervallum megnyúlás, és azoknál a betegeknél, akiket olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek befolyásolják a QTc-intervallumot (lásd 4.5 pont).

Gyógyszerkölsönhatások: CYP3A4 induktorokkal való együttes adás hatástalanságot eredményezhet. A Ranexa nem alkalmazható CYP3A4 induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, orbáncfű) kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás: A kor előrehaladtával romlik a veseműködés, ezért fontos a veseműködés rendszeres ellenőrzése a ranolazin-kezelés során (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.2 pont).

Laktóz: A gyógyszer laktózt tartalmaz. Nem szedhetik a gyógyszert azok a betegek, akiknél örökletes galaktóz-intolerancia, Lapp laktáz-hiány vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar áll fenn.

E102 azo színezőanyag: Ez a gyógyszer E102 azo színezőanyagot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Nátrium: A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz retard tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek ranolazinra kifejtett hatásai

CYP3A4 vagy P-gp inhibitorok: A ranolazin a citokróm CYP3A4 szubsztrátja. A CYP3A4 inhibitorok növelik a ranolazin plazmakoncentrációját. Az emelkedett plazmakoncentrációval együtt fokozódhat a dózisfüggő nemkívánatos esemény (pl. hányinger, szédülés) lehetősége. Napi kétszer 200 mg ketokonazol együttes adása a ranolazin-kezelés során 3,0-3,9-szeresére emelte a ranolazin AUC-értékét. Erős CYP3A4 inhibitorokkal (pl. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol, HIV proteáz-inhibitorok, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) való együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A grépfrútlé is erős CYP3A4 inhibitor.

A diltiazem (napi egyszer 180-360 mg) közepesen erős CYP3A4 inhibitor, dózistól függően 1,5 – 2,4-szeresére növeli a ranolazin átlagos dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa dózisának óvatos titrálása javasolt azoknál a betegeknél, akik diltiazem, vagy más közepesen erős CYP3A4 inhibitor (pl. eritromicin, flukonazol) kezelésben részesülnek. A Ranexa adagjának csökkentése lehet szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A ranolazin a P-gp szubsztrátja. A P-gp inhibitorok (pl. ciklosporin, verapamil) növelik a ranolazin plazma szintjét. A verapamil (napi háromszor 120 mg) 2,2-szeresére növeli a ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa dózisának óvatos titrálása javasolt azoknál a betegeknél, akik P-gp inhibitor kezelésben részesülnek. A Ranexa adagjának csökkentése lehet szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

CYP3A4 induktorok: A rifampicin (napi egyszer 600 mg) körülbelül 95%-kal csökkenti a ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. A Ranexa-kezelés megkezdése kerülendő CYP3A4 induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, orbáncfű) kezelt betegeknek (lásd 4.4 pont).

CYP2D6 inhibitorok: A ranolazint részben a CYP2D6 metabolizálja, így ezen enzim inhibitorai növelhetik a ranolazin plazmakoncentrációját. Az erős CYP2D6 inhibitor paroxetin, napi egyszer 20 mg-os adagban, átlagosan 1,2-szeresére növelte a napi kétszer adott 1000 mg ranolazin dinamikus egyensúlyi (steady-state) koncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges. A napi kétszer 500 mg-os adag mellett együtt adott erős CYP2D6 inhibitor körülbelül 62%-kal növelheti a ranolazin AUC-értékét.

A ranolazin egyéb gyógyszerekre kifejtett hatásai

A ranolazin közepesen erős vagy erős P-gp inhibitor, és gyenge CYP3A4 inhibitor, és növelheti a P-gp, illetve a CYP3A4 szubsztrátok plazmakoncentrációját. A P-gp által szállított gyógyszer szöveti eloszlása megnőhet.

Az érzékeny CYP3A4 szubsztrátok (pl. szimvasztatin, lovasztatin) és a szűk terápiás tartománnyal rendelkező CYP3A4 szubsztrátok (pl. ciklosporin, takrolimusz, sziirolimusz, everolimusz) esetében az adagolás módosítása válhat szükségessé, mivel a Ranexa megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját.

A rendelkezésre álló adatok alapján a ranolazin gyenge CYP2D6 inhibitor. A naponta kétszer adagolt 750 mg-os Ranexa 1,8-szorosára növelte a metoprolol plazmakoncentrációját. Ezért a metoprolol és más CYP2D6 szubsztrátok (pl. propafenon és flekainid, vagy kisebb mértékben a triciklusos antidepresszánsok és antipszichotikumok) expozíciója megnőhet Ranexával történő együttes adásakor, ezért e gyógyszerek kisebb dózisban történő adagolása válhat szükségessé.

A CYP2B6 lehetséges gátlását nem vizsgálták. A CYP2B6 szubsztrátjaival (pl. bupropion, efavirenz, ciklofoszfamid) való együttes adása fokozott odafigyelést igényel.

Digoxin: A Ranexa és a digoxin együttes adásakor a digoxin plazmakoncentráció átlagosan 1,5-szeres emelkedéséről számoltak be. Ezért a Ranexa-kezelés elkezdésekor és abbahagyásakor a digoxinszint ellenőrzése szükséges.

Szimvasztatin: A szimvasztatin metabolizmusa és clearance-e erősen függ a CYP3A4-től. Naponta kétszer 1000 mg Ranexa adása közel 2-szeresére növelte a szimvasztatin-lakton és a szimvasztatin-sav plazmakoncentrációját. A rhabdomyolysis a szimvasztatin nagy dózisaival volt összefüggésben, és a forgalomba hozatalt követően rhabdomyolysis eseteket figyeltek meg azoknál a betegeknél is, akik Ranexa-t és szimvasztatint kaptak. A legnagyobb adható szimvasztatin adag napi egyszeri 20 mg azoknál a betegeknél akik a Ranexa bármelyik adagját szedik.

Atorvasztatin: Naponta kétszer 1000 mg dózisban adott Ranexa a napi egyszer 80 mg-ban alkalmazott atorvasztatin c_{max} értékét 1,4-szeresére, AUC-értékét 1,3-szeresére növelte, az atorvasztatin metabolitok c_{max} és AUC-értéke ugyanakkor kevesebb mint 35%-kal változott. Ajánlatos megfontolni az atorvasztatin adagjának korlátozását és a megfelelő klinikai monitorozást a Ranexát szedő betegek esetében.

Az egyéb, a CYP3A4 enzimek által metabolizált sztatinek (lovasztatin) adagjának korlátozását ajánlatos megfontolni a Ranexát szedő betegek esetében.

Takrolimusz, ciklosporin, sziirolimusz, everolimusz: A takrolimusz (egy CYP 3A4-subsztrát) emelkedett plazmakoncentrációját figyelték meg a betegeknél a ranolazin adása után. Ajánlatos a takrolimusz vérszintjének ellenőrzése a Ranexa és takrolimusz együttes adásakor azért, hogy a takrolimusz adagolását megfelelően be lehessen állítani. Ez ajánlatos más szűk terápiás tartományú CYP3A4-subsztrát esetében is (pl. ciklosporin, sziirolimusz, everolimusz).

A szerves kation transzporter 2 (organic cation transporter 2 - OCT2) által transzportált gyógyszerek:
A metformin (naponta kétszer 1000 mg) plazma-expozíciója 1,4-szeresére nőtt, ha naponta kétszer 500 mg és 1,8-szorosára nőtt, ha naponta kétszer 1000 mg Ranexával adták egyidejűleg 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Egyéb OCT2 szubsztrátok, így például a pindolol és a vareniklin esetében az expozíció hasonló mértékben változhat.

Elvileg kockázatos a ranolazin együttes adása olyan gyógyszerekkel, melyekről tudott, hogy megnyújtják a QTc intervallumot, fokozódhat a farmakodinámiás interakciók lehetősége, és növekedhet a kamrai aritmiák kockázata. Ilyen gyógyszerek például egyes antihisztaminok (pl. terfenadin, asztemizol, mizolasztin), egyes antiaritmiás szerek (pl. kinidin, dizopiramid, prokainamid), az eritromicin és a triciklusos antidepresszánsok (pl. imipramin, doxepin, amitriptilin).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség: A ranolazin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek embriotoxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Ranexa-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás: Nem ismert, hogy a ranolazin kiválasztódik-e az anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakodinámiás / toxikológiai vizsgálati adatok patkányok esetében azt mutatták, hogy a ranolazin kiválasztódik a tejbe (a részleteket lásd az 5.3 pontban). Nem zárható ki a szoptatott gyermekekre vonatkozó kockázat. Szoptatás alatt a Ranexa nem alkalmazható.

Termékenység: Az állatoknál végzett reprodukciós vizsgálatok nem jeleztek a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont). A ranolazin humán fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ranexának a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A Ranexa szédülést, homályos látást, diplopiát, zavart állapotot, koordinációs zavarokat és hallucinációt okozhat (lásd 4.8 pont), ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Ranexa-kezelésben részesülő betegeknél jelentkező nemkívánatos hatások általában enyhék vagy közepesek, és gyakran a kezelés első két hetében jelentkeznek. Ezeket a klinikai kifejlesztési program III. fázisa során jelentették, melyben összesen 1030 krónikus anginás beteget kezeltek Ranexával.

A kezeléssel feltehetőleg összefüggésbe hozható nemkívánatos eseményeket az alábbi lista tartalmazza, szervrendszerenként, szervenként és abszolút gyakoriságuk alapján. A gyakoriságot az alábbiak szerint csoportosítjuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: anorexia, csökkent étvágy, kiszáradás.

Ritka: hyponatremia

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: szorongás, álmatlanság, zavart állapot, hallucináció.

Ritka: dezorientáció.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, fejfájás.

Nem gyakori: letargia, syncope, hypaesthesia, aluszékonyság, tremor, helyzetváltoztatáshoz kapcsolódó szédülés, paresthesia.

Ritka: amnézia, csökkent tudati szint, eszméletvesztés, koordinációs rendellenességek, járás-zavar, parosmia.

Nem ismert: myoclonus.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: homályos látás, látászavar, diplopia.

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: szédülés, fülszűrés.

Ritka: halláskárosodás.

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: hőhullám, hypotensio.

Ritka: perifériás hidegség érzés, ortostaticus hypotensio.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségei és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe, köhögés, orrvérzés.

*Ritka:*összeszoruló torok.

Emésztőrendszeri betegségei és tünetek

Gyakori: székrekedés, hányás, hányinger.

Nem gyakori: hasi fájdalom, szájszárazság, emésztési zavar, szélgörcs, hasi diszkomfort érzés.

Ritka: hasnyálmirigy-gyulladás, erozív duodenitis, oralis hypaesthesia.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: pruritus, hyperhidrosis.

Ritka: angiooedema, allergiás dermatitis, urticaria, hideg verejtékezés, kiütés.

A csont- és izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: végtagfájdalom, izomgörcs, ízületi duzzanat, izomgyengeség.

Vese- és húgyúti betegségei és tünetek

Nem gyakori: dysuria, haematuria, chromaturia.

Ritka: akut veseelégtelenség, vizelet retentio.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségei és tünetek

Ritka: merevedési zavar.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: gyengeség.

Nem gyakori: fáradékonyság, perifériás oedema.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori: emelkedett szérum kreatininszint, emelkedett szérum karbamidszint, megnyúlt QTc intervallum, emelkedett thrombocytaszám vagy fehérvérsejtszám, testsúlycsökkenés.

Ritka: emelkedett májenzim értékek.

A nemkívánatos események profilja általában hasonló volt a MERLIN-TIMI 36 vizsgálatban. Ebben a hosszútávú vizsgálatban akut veseelégtelenséget is jelentettek a placebót kapó és a ranolazint kapó betegeknek egyaránt, kevesebb mint 1% előfordulási gyakorisággal. Azoknak a betegeknek a vizsgálata, akiknél az egyéb antianginás szerekkel történő kezelés miatt feltételezhetően nagyobb a nemkívánatos események kockázata, pl. cukorbetegség, NYHA szerinti I.-II. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek vagy obstruktív légúti betegségben szenvedők, azt bizonyította, hogy ezek a betegségek nem járnak együtt a nemkívánatos események gyakoriságának klinikailag jelentősebb mértékű fokozódásával.

A nemkívánatos események gyakoribb előfordulását észlelték a ranolazinnal kezelt beteg körében a RIVER-PCI vizsgálatban (lásd 5.1 pont), ahol a betegek inkomplett revascularisatiós percutan coronaria intervenciót (PCI) követően placebót vagy legfeljebb naponta kétszeri 1000 mg adagban ranolazint kaptak, kb. 70 héten át. Ebben a vizsgálatban nagyobb volt a pangásos szívelégtelenséggel kapcsolatos jelentések gyakorisága a ranolazin csoportban (2,2% vs placebo: 1,0%). Továbbá, az átmeneti ischaemiás roham (TIA) is gyakrabban fordult elő a naponta kétszeri 1000 mg ranolazin adaggal kezelt betegeknél a placebohoz képest (1,0% vs. 0,2%); azonban a stroke előfordulása hasonló volt mindkét csoportban (ranolazin: 1,7% vs placebo: 1,5%).

Idősek, vesekárosodás, alacsony testsúly: Általában a nemkívánatos események gyakrabban jelentkeztek időseknél, és vesekárosodásban szenvedő betegeknél; ugyanakkor a nemkívánatos események típusai ezeknél az alcsoportoknál hasonlóak voltak az általános populációnál észleltekhöz. A leggyakrabban jelentett mellékhatások közül az alábbiak gyakrabban jelentkeztek Ranexa mellett (placebóval korrigált gyakoriság) időseknél (≥ 75 év), mint a fiatalabb (<75 év) betegeknél: székrekedés (8% vs. 5%), hányinger (6% vs. 3%), hypotensio (5% vs. 1%) és hányás (4% vs. 1%).

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 30 –80 ml/perc), a normális veseműködésűekhez képest (kreatinin-clearance > 80 ml/perc), a leggyakrabban jelentett mellékhatások és a placebóval korrigált gyakoriságuk a következők voltak: székrekedés (8% vs. 4%), szédülés (7% vs. 5%) és hányinger (4% vs. 2%).

Általánosságban, az alacsony testsúlyú (≤ 60 kg) betegeknél jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága hasonló volt, mint a nagyobb testsúlyú (> 60 kg) betegeknél; az alábbi gyakori nemkívánatos események placebóval korrigált gyakorisága azonban magasabb volt az alacsony testsúlyú betegeknél, a magasabb testsúlyúakhoz képest: hányinger (14% vs. 2%), hányás (6% vs. 1%) és hypotensio (4% vs. 2%).

Laboratóriumi leletek: Kismértékű, klinikailag jelentéktelen, reverzibilis szérumban kreatininszint emelkedést figyeltek meg Ranexával kezelt egészséges alanyoknál és betegeknél. Vesetoxicitás nem kapcsolódott ezekhez a leletekhez. Egészséges önkénteseknél végzett vesefunkció vizsgálatok a kreatinin-clearance csökkenését mutatták a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) változása nélkül, ami konzisztens a kreatinin vesetubulus szekréció gátlásával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egy anginás betegeken végzett orális nagy dózisú tolerálhatósági vizsgálat során a szédülés, a hányinger és a hányás előfordulási gyakorisága a dózistól függően emelkedett. E nemkívánatos eseményeken kívül kettőslátás, letargia és syncope volt megfigyelhető az egészséges önkénteseknél végzett intravénás túlادagolási vizsgálat során. Túlادagolás esetén a beteg szoros monitorozása szükséges, tüneti és szupportív kezelés mellett.

A ranolazin körülbelül 62%-a kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialízissel a teljes kiürülés valószínűtlen.

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során beszámoltak a Ranexa halálos kimenetelű, szándékos túlادagolásáról, önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinálva.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb szívgyógyszerek, ATC kód: C01EB18

Hatásmechanizmus: A ranolazin hatásmechanizmusa nagyrészt ismeretlen. A ranolazinnak a szívizomsejtekben a késői nátrium áram gátlásával fejthet ki bizonyos antianginás hatást. Ez csökkenti az intracelluláris nátrium felhalmozódást, és ennek következtében csökkenti az intracelluláris kalcium túlerhelést. A ranolazin – a késői nátrium áramot csökkentő hatásával – valószínűleg ezeket az intracelluláris ion kiegyensúlyozatlanságokat csökkenti ischaemia során. A sejt kalcium többletének csökkentésével várhatóan javítja a szívizomzat elernyedését, és ezáltal csökkenti a balkamrai diastolés merevséget. Öt megnyúlt QT-szindrómás beteg (LQT3, SCN5A ΔKPQ gén mutáció) nyílt vizsgálata szolgáltatott klinikai bizonyítékot a késői nátrium áram ranolazin általi gátlására a QTc intervallum szignifikáns megrövidülése és a diastolés elernyedés javulása révén.

Ezek a hatások függetlenek a szívritmusban, vérnyomásban, illetve vazodilatációban beállt változásoktól.

Farmakodinámiás hatások

Haemodinamikai hatások: Kontrollos vizsgálatokban minimálisan csökkent a szívfrekvencia átlaga (<2 ütés/perc) és a systolés középnyomás (<3 Hgmm) azoknál a betegeknél, akiket csak ranolazinnal, vagy más antianginás szerrel kombinációban kezeltek.

Elektrokardiográfiai hatások: Ranexa-kezelés során dózis- és plazmakoncentráció-függő QTc intervallumnövekedést (kb. 6 msec, napi kétszeri 1000 mg mellett), a T-hullám amplitúdójának csökkenését és néhány esetben csipkézett T-hullámot észleltek. A ranolazin felszíni EKG hatásai feltehetőleg a gyorsan helyreálló kálium áramlás gátlásának következménye, mely megnyújtja a kamrai akciós potenciált, valamint a késői nátrium áramlás gátlásának következménye, mely megrövidíti a kamrai akciós potenciált. Egy 1308 beteggel és egészséges önkéntessel végzett populációs analízis összevont adatai azt mutatták, hogy a QTc-nek az alapértékhez viszonyított átlagos növekedése 2,4 msec / 1000 ng/ml ranolazin plazmakoncentráció változás értéknek felel meg. Ez az érték összhangban van azokkal a kulcsfontosságú klinikai vizsgálati eredményekkel, ahol a napi kétszeri 500 és 750 mg adása után a QTcF (Fridericia-korrektció)-nak az alapértékhez viszonyított átlagos eltérése sorrendben 1,9 , illetve 4,9 msec volt. A görbe meredeksége nagyobb azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős mértékű májkárosodás áll fenn.

Egy nagy kimenetel vizsgálatban (MERLIN-TIMI 36) 6560 akut koronária szindróma (instabil angina vagy ST-elevatióval nem járó myocardialis infarctus (UA / NSTEMI ACS)) miatt kezelt betegnél nem volt különbség a Ranexa és a placebo között az összmortalitás kockázatának vonatkozásában (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,99), a hirtelen szívhalál (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,87), illetve a dokumentált tüneti aritmiák gyakoriságának vonatkozásában (3,0% vs. 3,1%).

Nem volt megfigyelhető proaritmiás hatás a 3.162 Ranexával kezelt betegnél 7 napos Holter monitorozás során a MERLIN-TIMI 36 vizsgálatban. Szignifikánsan ritkábban fordult elő aritmia a Ranexával kezelt betegeknél (80%) a placebohoz képest (87%), beleértve a ≥ 8 ütéses kamrai tachycardiát is (5% vs. 8%).

Klinikai hatásosság és biztonságosság: A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy krónikus anginás betegek kezelésében a Ranexa hatásos és biztonságos volt, akár magában, akár más, szuboptimális antianginás szerekekkel kombinációban alkalmazva.

A CARISA kulcsfontosságú vizsgálatban Ranexa-t adtak kiegészítésként napi egyszer 50 mg atenolol, napi egyszer 5 mg amlodipin, vagy napi egyszer 180 mg diltiazem mellé. Nyolcszázhuszonhárom beteget (23% nő) randomizáltak 12 hetes napi kétszer 750 mg, napi kétszer 1000 mg Ranexa-kezelésre, vagy placeboóra. A Ranexa, mint kiegészítő kezelés, mindkét vizsgált dózistartományban hatásosabbnak bizonyult a placebónál a terhelési idő megnyújtásában a mélypontnál, 12 hét után. A

két dózis között azonban nem volt különbség a terhelés időtartamát illetően (24 másodperc a placebohoz képest, $p \leq 0,03$).

A Ranexa jelentős mértékben csökkentette az egy hétre jutó anginás események számát, és a rövidhatású nitroglicerín-fogyasztást a placebohoz képest. A ranolazinra nem alakult ki tolerancia a kezelés során, és a kezelés hirtelen megszakítása után nem jelentkezett rebound fokozódás az anginás események számában. A napi kétszer 1000 mg-os adag mellett a terhelési időszak javulása a nők esetében a férfiaknál észlelt javulás kb. 33%-a volt. Ugyanakkor mind a férfiaknál, mind a nőknél az anginás rohamok gyakorisága és a nitroglicerín-fogyasztás mértéke hasonló mértékben csökkent. Tekintettel a dóziszfüggő mellékhatásokra és a napi kétszer 750 és 1000 mg-os adag hasonló hatásosságára, a javasolt maximális adag a napi kétszer 750 mg.

Egy másik vizsgálatban, az ERICA-ban, Ranexa-t adtak napi egyszer 10 mg (maximális előírt adag) amlodipin-kezelés mellé. Ötszázhatvanöt beteget randomizáltak, akik 1 hétig a napi egyszer 10 mg amlodipin-kezelés mellé bevezető adagként napi kétszer 500 mg Ranexa-t, vagy placebo-t, majd 6 héten keresztül naponta kétszer 1000 mg Ranexa-t, vagy placebo-t kaptak. Továbbá, a vizsgálati populáció 45%-a még hosszúhatású nitrátot is kapott. A Ranexa szignifikánsan csökkentette az egy hétre jutó anginás események számát ($p = 0,028$), és a rövidhatású nitroglicerín-fogyasztást ($p = 0,014$) a placebohoz képest. Mind az átlagos anginás események száma, mind a nitroglicerintabletta-fogyasztás mértéke körülbelül heti egyre csökkent.

A fő dóziskereső vizsgálatban, a MARISA-ban, a ranolazint monoterápiában alkalmazták. Százkilencvenegy beteget randomizáltak, akik napi kétszer 500 mg Ranexa-t, napi kétszer 1000 mg Ranexa-t, napi kétszer 1500 mg Ranexa-t, vagy placebo-t kaptak, mindegyiket egy hétig, keresztezett vizsgálati formában. A Ranexa szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebohoz képest a terhelési idő megnyúlásának vonatkozásában, az angináig eltelt idő, valamint az 1 mm-es ST-depresszió megjelenéséig eltelt idő vonatkozásában valamennyi vizsgált dózisonál, egyértelműen megfigyelhető a dóziszfüggő válasz mellett. A terhelhetőségi idő javulása statisztikailag szignifikáns volt a placebohoz viszonyítva a ranolazin mindhárom adagjánál, a napi kétszer 500 mg melletti 24 másodperctől a napi kétszer 1500 mg melletti 46 másodpercig, dóziszfüggő választ mutatva. Ebben a vizsgálatban a terhelhetőségi idő a leghosszabb az 1500 mg-os csoportnál volt, azonban a mellékhatások száma is aránytalanul megnőtt, így az 1500 mg-os dózist a továbbiakban nem vizsgálták.

Egy nagy kimenetel vizsgálatban (MERLIN-TIMI 36) 6560 akut koronária szindróma (instabil angina vagy ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA / NSTEMI ACS)) miatt kezelt betegeknél nem volt különbség Ranexa és a placebo között az összmortalitás kockázatának vonatkozásában (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,99), a hirtelen szívhalál (relatív kockázat ranolazin/placebo 0,87) illetve a dokumentált tüneti aritmiák gyakoriságának vonatkozásában (3,0% vs. 3,1%), ha azokat a szokásos gyógyszeres kezelés mellé adják (beleértve a béta-blokkolókat, kalciumcsatorna-blokkolókat, nitrátokat, thrombocytá aggregáció gátlókat, lipidszintcsökkentőket és ACE inhibitorokat). Hozzávetőlegesen a MERLIN-TIMI 36 betegek felének volt anginás anamnézise. Az eredmények azt mutatták, hogy a terhelhetőségi idő a ranolazinnal kezelt betegeknél 31 másodperccel volt hosszabb, mint a placebo-t kapó betegeknél ($p = 0,002$). A Seattle-i Angina Kérdőív több dimenzió tekintetében szignifikáns hatásokat mutatott, beleértve az angina gyakoriságát ($p < 0,001$), a placebóval kezelt betegekkkel összevetve.

Csak kevés nem-kaukázusi beteg került be a kontroll vizsgálatokba; ezért nem vonható le következtetés a nem-kaukázusi egyénekre vonatkozó hatásosság és biztonságosság tekintetében.

A III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos, eseményvezérelt RIVER-PCI vizsgálatban 2604, 18 éves vagy idősebb beteg esetében, akiknek a kórtörténetében krónikus angina és percutan coronaria interventio (PCI) utáni inkomplett revascularisatio szerepelt, dózistitrlást végeztek naponta legfeljebb kétszeri 1000 mg-ig (ez az adag nem elfogadott a jelenlegi alkalmazási előírásában). Nem találtak szignifikáns különbséget az összetett elsődleges végpont (az ischaemia-vezérelt revascularisatio vagy az ischaemia-vezérelt, revascularisatio nélküli hospitalizáció első előfordulási időpontja) tekintetében a ranolazin csoport (26,2%), és a placebocsoport (28,3%) között (relatív kockázati 0,95, 95%-os CI

0,82-1,10; $p = 0,48$). Az össz-mortalitás, a cardiovascularis halálozás vagy a súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (major adverse cardiovascular events, MACE) és a szívelégtelenség okozta hospitalizáció kockázata hasonló volt a teljes populáció körében, a kezelt csoportokban; azonban, MACE előfordulásáról gyakrabban számoltak be a 75 éves vagy idősebb ranolazinnal kezelt betegek esetében, mint a placebo csoportban (17,0% vs. 11,3%); ráadásul a 75 éves vagy idősebb betegeknél az össz-mortalitás számszerű növekedése (9,2% vs. 5,1%, $p = 0,074$) volt kimutatható.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Ranexa orális alkalmazása után a plazma csúskoncentráció (c_{max}) jellemzően 2-6 óra között figyelhető meg. A dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapot általában napi kétszeri adás mellett 3 napon belül érhető el.

Felszívódás: Az azonnal-felszabaduló ranolazin tablettá átlagos abszolút biológiai hasznosíthatósága orális alkalmazás után 35-50%, jelentős egyének közti variabilitással. A Ranexa-expozíció a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekszik. A dinamikus egyensúlyi állapot szerinti AUC-ben 2,5-3-szoros növekedés mutatkozott, amint a dózis napi kétszer 500 mg-ról 1000 mg-ra növekedett. Egészséges önkénteseken végzett farmakokinetikai vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotú c_{max} átlagosan körülbelül 1770 (SD 1040) ng/ml volt, és az egyensúlyi állapotú AUC₀₋₁₂ átlagosan 13 700 (SD 8290) ng × h/ml volt, napi kétszer 500 mg adása után. Az étkezés nem befolyásolja sem a ranolazin felszívódásának mértékét, sem annak gyorsaságát.

Megoszlás: A ranolazin hozzávetőleg 62%-a kötődik a plazmafehérjékhez, főleg az alfa-1 savas glikoproteinhez, és kevésbé az albuminhoz. Az átlagos dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogat (V_{ss}) körülbelül 180 l.

Elimináció: A ranolazin nagyrészt metabolizálódik. Kevesebb mint 5%-a ürül változatlan formában a vizeletben és a székletben. Egészséges egyéneknél orálisan alkalmazott [¹⁴C]-ranolazin egyszeri 500 mg-os adagja után a radioaktivitás 73%-a volt mérhető a vizeletben és 25%-a a székletben.

A ranolazin-clearance dózisfüggő, a dózis növelésével csökken. Eliminációs felezési ideje megközelítőleg 2-3 óra intravénás adás után. Orális alkalmazás után a terminális felezési idő dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 7 óra, a felszívódás mértékét korlátozó kiválasztódás következtében.

Biotranszformáció: A ranolazin gyorsan és nagy mértékben metabolizálódik. Egészséges fiatal felnőtteknél egyszeri 500 mg [¹⁴C]-ranolazin adása után a plazmában hozzávetőleg 13%-os radioaktivitás mérhető. Nagyszámú metabolit azonosítható a plazmában (47 metabolit), a vizeletben (>100 metabolit) és a székletben (25 metabolit). Tizennégy elsődleges lebomlási útvonalat azonosítottak, amelyek közül az O-demetiláció és az N-dealkiláció a legjelentősebbek. Humán máj mikroszomákat használó *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a ranolazin elsősorban a CYP3A4 által, valamint a CYP2D6 által metabolizálódik. Napi kétszer 500 mg adag mellett a CYP2D6 aktivitással nem bíró egyéneknél (gyenge metabolizálók, GM) 62%-kal magasabb az AUC, mint azoknál, akiknek megfelelő a CYP2D6 metabolizáló kapacitásuk (extenzív metabolizálók, EM). Napi kétszer 1000 mg esetén ez a különbség 25% volt.

Különleges betegcsoportok

A ranolazin farmakokinetikájára kifejtett különféle tényezők hatását vizsgálták egy populáció szintű farmakokinetikai vizsgálatban 928 anginás és egészséges személynél.

Nemi hatások: A nemnek nem volt klinikailag jelentős hatása a farmakokinetikai paraméterekre.

Idősek: A kornak magában nem volt klinikailag jelentős hatása a farmakokinetikai paraméterekre. Az időseknél azonban magasabb lehet a ranolazin-expozíció a korrallal összefüggő veseműködés csökkenés következtében.

Testsúly: A 40 kg-os egyéneknél – 70 kg-os egyénekekkel összehasonlítva – az expozíció körülbelül 1,4-szer nagyobb volt.

Krónikus szívelégtelenség: A NYHA szerint III.-IV. osztályba sorolt, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a plazmakoncentráció körülbelül 1,3-szer magasabb volt.

Vesekárosodás: A veseműködésnek a ranolazin farmakokinetikáját befolyásoló hatását felmérő vizsgálatban a ranolazin AUC a normális vesefunkciójú egyénekhez képest átlagosan 1,7-2-szer magasabb volt azoknál az egyéneknél, akiknél enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos fokú vesekárosodás állt fenn. A vesekárosodásban szenvedők között nagy volt az egyének közti variabilitás az AUC vonatkozásában. A veseműködés csökkenésével nőtt a metabolitok AUC-értéke. Egy farmakológiailag aktív ranolazin-metabolit AUC-értéke 5-ször volt magasabb a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedőknél.

A populációs farmakokinetikai analízisben a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance 40 ml/perc) betegeknél a ranolazin-expozíció 1,2-szer magasabb volt. A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) betegeknél a becsült ranolazin-expozíció 1,3-1,8-szer volt magasabb.

Nem vizsgálták a dialízis hatását a ranolazin farmakokinetikájára.

Májkárosodás: A ranolazin farmakokinetikáját vizsgálták enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Enyhe fokú májkárosodás esetén a ranolazin AUC nem változott, azonban a közepes fokú májkárosodásban szenvedőknél 1,8-szeresére emelkedett. Ezeknél a betegeknél a QT megnyúlás kifejezettebb volt.

Gyermekek és serdülők:

Gyermekeknél és serdülőknél (<18 év) a ranolazin farmakokinetikai paramétereit nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A klinikai vizsgálatoknál nem észlelt, de a klinikai expozícióhoz hasonló szintű állatkísérletek során megfigyelt nemkívánatos reakciók a következők voltak: a javasolt maximális klinikai dózis háromszorosan meghaladó plazmakoncentráció esetén a ranolazin adásakor konvulziók, és nagyobb mértékű halálozás volt megfigyelhető patkányoknál és kutyáknál.

Patkányokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok arra utalnak, hogy a kezelés során mellékvese elváltozások jelentkeztek az embereknél észlelhez képest kissé nagyobb expozíció mellett. Ez a hatás együtt jár a koleszterin plazmakoncentráció emelkedésével. Embereknél nem észleltek hasonló elváltozásokat. Embereknél nem számoltak be az adreno-cortikális tengelyre vonatkozó hatásról.

Hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokban a ranolazint egereknek 50 mg/kg/nap-ig (150 mg/m²/nap) és patkányoknak 150 mg/kg/nap (900 mg/m²/nap) dózisban adva nem észlelték semmilyen tumortípus előfordulási gyakoriságának releváns növekedését. Ezek az adagok ezeknél a fajoknál a maximális tolerálható adagot jelentik, és a 0,1, illetve 0,8-szeresei a maximális 2 grammos humán dózisnak, mg/m² alapon számítva.

A hím és nőtény patkányoknál a várható humán expozíció (AUC) 3,6 és 6,6-szeresének megfelelő dózisu, orálisan alkalmazott ranolazin nem volt hatással a termékenységre.

Az embriofötális toxicitási vizsgálatokat patkányokon és nyulakon végeztek: nyulak magzataiban nem tapasztaltak hatást, amikor az anyák plazma-ranolazin szintjei (AUC) hasonlóak voltak a várt humán szintekhez. Patkányokban nem észleltek magzatokra gyakorolt hatást, amikor az anyaállatok a várható humán expozíció (AUC) 2-szeresének voltak kitéve, míg 7,5-szeres expozíciónál csökkent a magzati súly és csökkent a csontképződés. Patkányokon az utódok postnatalis mortalitása nem volt észlelhető, amikor az anyaállatok a várható humán expozíció (AUC) 1,3-szeresének voltak kitéve, míg 3-szoros

expozíciónál kimutatható volt a postnatalis mortalitás, és a ranolazin tejjel történő kiválasztódását is bizonyították. Az újszülött patkányokon nem figyeltek meg káros hatásokat a humán expozícióhoz hasonló szinteknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Minden ranolazin retard tablettában megtalálható segédanyagok:

karnauba viasz
hipromellóz
magnézium-sztearát
metakrilsav-etilakrilát kopolimer (1:1)
mikrokristályos cellulóz
nátrium-hidroxid
titán-dioxid

További segédanyagok az 750 mg tablettában:

glicerol triacetát
laktóz-monohidrát
kék #1/brillantkék FCF alumínium lakk (E133) és sárga #5/tartrazin alumínium lakk (E102)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás: 5 év

Üvegcsomagolás: 4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolás, buboréksomagolásonként 15 vagy 20 tableta.
Kartondobozonként 2, 3 vagy 5 buboréksomagolás (30, 60 vagy 100 tableta), vagy egy HDPE-üveg, 60 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/462/005 60 tabletta buborékcsomagolásban
EU/1/08/462/006 60 tabletta üvegben
EU/1/08/462/011 30 tabletta buborékcsomagolásban
EU/1/08/462/012 100 tabletta buborékcsomagolásban

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 9.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. március 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**

- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGRELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

vagy

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

Frissített kockázatkezelési tervet háromévenként kell benyújtani.

Amennyiben az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben kell benyújtani.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás csíkokat tartalmazó karton, vagy HDPE üveget tartalmazó karton és az üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 375 mg retard tabletta
ranolazin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

375 mg ranolazint tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta
60 retard tabletta
100 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Egészen kell lenyelni. Nem szabad összerágni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/462/001 60 tableta buborékcsomagolásban
EU/1/08/462/002 60 tableta üvegben
EU/1/08/462/007 30 tableta buborékcsomagolásban
EU/1/08/462/008 100 tableta buborékcsomagolásban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ranexa 375 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 375 mg retard tableta
ranolazin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Menarini International O.L. S.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

nap/hold szimbólum

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás csíkokat tartalmazó karton, vagy HDPE üveget tartalmazó karton és az üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 500 mg retard tabletta
ranolazin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg ranolazint tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta
60 retard tabletta
100 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Egészben kell lenyelni. Nem szabad összerágni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/462/003 60 tableta buborékcsomagolásban
EU/1/08/462/004 60 tableta üvegben
EU/1/08/462/009 30 tableta buborékcsomagolásban
EU/1/08/462/010 100 tableta buborékcsomagolásban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ranexa 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 500 mg retard tableta
ranolazin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Menarini International O.L. S.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

nap/hold szimbólum

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás csíkokat tartalmazó karton, vagy HDPE üveget tartalmazó karton és az üveg címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 750 mg retard tabletta
ranolazin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

750 mg ranolazint tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

E102 színezőanyagot és laktózt tartalmaz; további információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard tabletta
60 retard tabletta
100 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Egészen kell lenyelni. Nem szabad összerágni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/462/005 60 tableta buborékcsomagolásban
EU/1/08/462/006 60 tableta üvegben
EU/1/08/462/011 30 tableta buborékcsomagolásban
EU/1/08/462/012 100 tableta buborékcsomagolásban

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ranexa 750 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ranexa 750 mg retard tableta
ranolazin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Menarini International O.L. S.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

nap/hold szimbólum

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ranexa 375 mg retard tabletta

Ranexa 500 mg retard tabletta

Ranexa 750 mg retard tabletta

ranolazin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ranexa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ranexa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Ranexát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ranexát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ranexa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Ranexát más gyógyszerekkel együtt angina pectoris kezelésére használják, ami egyfajta mellkasi fájdalom és diszkomfort érzés, ami a felsőtestben, a nyak és a has felső része között bárhol jelentkezhet, és gyakran terhelés vagy túlzott aktivitás váltja ki.

Ha állapota nem javul vagy rosszabbodik, orvoshoz kell fordulnia.

2. Tudnivalók a Ranexa szedése előtt

Ne szedje a Ranexát

- ha allergiás a ranolazinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha súlyos fokú vesekárosodása van;
- ha közepes vagy súlyos fokú májkárosodása van;
- ha bizonyos gyógyszereket alkalmaz bakteriális fertőzések (klaritromicin, telitromicin), gombás fertőzések (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol), HIV-fertőzés (proteáz-inhibitorok), depresszió (nefazodon) vagy szívritmuszavar kezelésére (pl. kinidin, dofetilid vagy szotalol).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ranexa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha enyhe vagy közepes fokú vesekárosodása van,
- ha enyhe fokú májkárosodása van;
- ha bármikor a normálistól eltérő EKG-lelete volt,
- ha ön idős;

- ha önnek alacsony a testsúlya (60 kg vagy kevesebb),
- ha szívélgtelensége van.

Kezelőorvosa kisebb adagot rendelhet az Ön számára, vagy más óvintézkedéseket tehet, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.

Egyéb gyógyszerek és a Ranexa

Ha Ranexát szed, ne alkalmazza az alábbi gyógyszereket:

- bizonyos gyógyszereket bakteriális fertőzések (klaritromicin, telitromicin), gombás fertőzések (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol), HIV-fertőzés (proteáz-inhibitorok), depresszió (nefazodon) vagy szívritmuszavar kezelésére (például kinidin, dofetilid vagy szotalol).

A Ranexa szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha

- bizonyos gyógyszereket szed bakteriális fertőzések (eritromicin) vagy gombás fertőzések ellen (flukonazol), gyógyszert szed valamilyen átültetett szerv kilökődésének megakadályozására (ciklosporin) vagy valamilyen szívgyógyszert, például diltiazemet vagy verapamilt. Ezek a gyógyszerek növelhetik a Ranexa lehetséges mellékhatásainak számát, például szédülés, hányinger vagy hányás, (lásd 4. pont). Kezelőorvosa alacsonyabb adag alkalmazása mellett dönthet.
- gyógyszereket szed epilepszia vagy más neurológiai betegségek kezelésére (például fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál); valamilyen fertőzés (például tuberkulózis) miatt rifampicint, vagy gyógynövénykészítményként orbáncfűvet szed, mivel e gyógyszerek hatására a Ranexa kevésbé hatásos lesz;
- digoxin vagy metoprolol tartalmú szívgyógyszereket szed, mivel orvosa módosíthatja ezeknek a gyógyszereknek az adagját, amíg Ranexát szed.
- allergiák (például terfenadin, asztemizol, mizolasztin), szívritmuszavar (például dizopiramid, prokainamid) és depresszió (például imipramin, doxepin, amitriptilin) kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszereket szed, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják EKG-ját;
- bizonyos depresszió (bupropion), pszichózis, HIV-fertőzés (például efavirenz) vagy rák elleni gyógyszereket (például ciklofoszfamid) szed.
- bizonyos gyógyszerek, melyek a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgálnak (például szimvasztatin, lovasztatin, atorvasztatin). Ezek a gyógyszerek izomfájdalmat és izomkárosodást okozhatnak. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek az adagolását, ameddig Ön a Ranexát szedi.
- bizonyos gyógyszerek, melyek szervátültetések során a szervek kilökődésének megelőzésére használatosak (például takrolimusz, ciklosporin, szirolimusz, everolimusz). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek az adagját, ameddig Ön a Ranexát szedi.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Ranexa egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Ranexa bevehető étellel vagy étkezés nélkül is. A Ranexa-kezelés időtartama alatt nem fogyaszthat grépfűtlevet.

Terhesség

Ha Ön terhes, nem szabad alkalmaznia a Ranexát, csak akkor, ha orvosa azt tanácsolja.

Szoptatás

Ha szoptat, nem szabad szednie a Ranexát. Ha szoptat, forduljon tanácsért orvosához.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ranexának a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Gépjárművezetés és gépek kezelése előtt forduljon orvosához tanácsért.

A Ranexa mellékhatásokat, például szédülést (gyakori), homályos látást (nem gyakori), zavart állapotot (nem gyakori) és hallucinációt (nem gyakori), kettős látást (nem gyakori), koordinációs zavarokat (ritka) okozhat, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Amennyiben ilyen tüneteket tapasztal, a tünetek teljes rendeződéséig ne vezessen gépjárműveket vagy ne kezeljen gépeket.

A Ranexa 750 mg retard tabletta E102 azo színezőanyagot tartalmaz. Ez a színezőanyag allergiás reakciót válthat ki.

A Ranexa 750 mg retard tabletta laktóz-monohidrátot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz retard tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Ranexát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A tablettákat mindig egészben, vízzel kell bevenni. A tablettákat nem szabad összetörni, szopogatni, összerágni vagy félbetörni, mivel ez befolyásolhatja a gyógyszer felszabadulását a tablettából a szervezetében.

A bevezető adag naponta kétszer 375 mg. 2-4 hét elteltével orvosa megemelheti az adagot a megfelelő hatás elérése érdekében. A Ranexa maximális napi adagja naponta kétszer 750 mg.

Fontos, hogy tájékoztassa orvosát, ha mellékhatásokat tapasztal, mint például szédülés vagy hányinger, vagy hányás. Kezelőorvosa csökkentheti adagját vagy, ha ez nem elegendő, megszakíthatja a Ranexa-kezelést.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem szedhetik a Ranexát.

Ha az előírtnál több Ranexát vett be

Ha véletlenül túl sok Ranexa tablettát vagy az orvosa által javasoltnál nagyobb adagot vett be, haladéktalanul tájékoztassa orvosát. Ha nem tud kapcsolatba lépni orvosával, keresse fel a legközelebbi baleseti és sürgősségi osztályt. Vigye magával a maradék tablettákat, beleértve az üveget és a dobozt is, hogy a kórházi személyzet könnyen megállapíthassa, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Ranexát

Ha kihagyott egy dózist, azonnal vegye be, amint ez eszébe jut, kivéve, ha már majdnem eljött az ideje (kevesebb mint 6 óra van hátra) a következő adag bevételének. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Ranexa szedését és haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, ha az angiodéma alábbi tüneteit tapasztalja, ami ritkán előforduló, de súlyos tünetegyüttes lehet:

- az arc, a nyelv vagy a torok feldagadása
- nyelési nehézség
- bőrkiütés vagy nehézlégzés

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyakori mellékhatásokat észlel, mint a szédülés vagy a hányinger vagy hányás. Kezelőorvosa csökkentheti adagját vagy leállíthatja a Ranexa-kezelést.

Az egyéb jelentkező mellékhatások a következők lehetnek:

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

Székrekedés
Szédülés
Fejfájás
Hányinger, hányás
Gyengeségérzés

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

Megváltozott érzékelés
Szorongás, alvászavar, zavart állapot, hallucináció
Homályos látás, látászavarok,
Változások az érzékelésben (tapintás vagy ízlelés), remegés, fáradtságérzés, nehézkesség, álmoság vagy aluszékonyság, gyengeség vagy ájulás, felálláskor szédülés
Sötét vizelet, véres vizelet, vizelési nehézség
Kiszáradás
Nehézlégzés, köhögés, orrvérzés
Kettős látás
Erős izzadás, viszketés
Duzzanat vagy felfúvódottság érzése
Hőhullámok, alacsony vérnyomás
A vérben lévő kreatinin- vagy karbamidszint növekedése, a thrombocyták vagy fehérvérsejtek számának növekedése, az EKG-vizsgálat eredményének változásai
Ízületek duzzanata, végtagfájdalom
Az étvágy elvesztése és/vagy súlycsökkenés
Ízomgörcs, izomgyengeség
Fülcsengés és/vagy szédülés érzése
Gyomorfájdalom vagy diszkomfort érzés, emésztési zavar, szájszárazság vagy fokozott bélgázképződés

Ritka mellékhatások (1 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

Vizeletürítési képtelenség
A májjal kapcsolatos abnormális laboratóriumi értékek
Heveny veseelégtelenség
A szagérzékelés megváltozása, a száj és az ajkak érzéketlensége, halláskárosodás
Hideg veríték, bőrkiütés
Koordinációs zavarok
Felálláskor a vérnyomás csökkenése
Csökkent tudati szint vagy eszméletvesztés
Dezorientáció

Hidegérzés a kezekben és a lábakban
Csalánkiütés, allergiás bőrreakció
Impotencia
Egyensúlyzavar miatti járásképtelenség
Hasnyálmirigy- vagy bélgyulladás
Emlékezetvesztés
Összeszoruló torok
A vér alacsony nátriumszintje (hiponatrémia), amely fáradtságot és zavartságot, izomrángást, görcsöket és kómát okozhat.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
Izomrángás (myoclonus).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ranexát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tabletták buboréksomagolásán, a dobozon és az üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: ill. Felh.!) után ne szedje ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ranexa?

A Ranexa hatóanyaga a ranolazin. Tablettánként 375 mg, 500 mg vagy 750 mg ranolazint tartalmaz.

Egyéb összetevők: hipromellóz, magnézium-sztearát, metakrilsav-etilakrilát kopolimer, mikrokristályos cellulóz, nátrium-hidroxid, titán-dioxid és karnauba viasz.

A tabletták hatáserősségétől függően a tabletták bevonata tartalmaz még:

375 mg tabletták: makrogolt, poliszorbát 80-at, kék #2/indigókármin alumínium lakkot (E132).

500 mg tabletták: makrogolt, talkumot, poli(vinil-alkohol)-t - mely részlegesen hidrolizált, sárga vas-oxidot (E172), vörös vas-oxidot (E172).

750 mg tabletták: glicerol-triacetátot, laktóz-monohidrátot, kék #1/brilliantkék FCF alumínium lakkot (E133) és sárga #5/tartrazin alumínium lakkot (E102).

Milyen a Ranexa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ranexa retard tableta ovális alakú.

A 375 mg tableta halványkék színű, egyik oldalán 375 bevéséssel.

Az 500 mg tableta világos narancssárga színű, egyik oldalán 500 bevéséssel.

A 750 mg tableta halványzöld színű, egyik oldalán 750 bevéséssel.

A Ranexát kartondobozban, 30, 60 vagy 100 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, vagy 60 tablettát tartalmazó műanyag üvegekben forgalmazzák. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

vagy

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.