

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ranexa 375 mg ilgstošās darbības tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 375 mg ranolazīna (ranolazine)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Bāli zila ovāla tablete, kuras vienā pusē ir iegravēts vai 375.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ranexa ir indicēts kā papildlīdzeklis pieaugušu stenokardijas slimnieku simptomātiskai ārstēšanai, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar pirmās rindas antiangināliem līdzekļiem vai kas nepanes šos līdzekļus (piemēram, beta-blokatorus un/vai kalcija antagonistus).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ranexa ir pieejams 375 mg, 500 mg, un 750 mg ilgstošās darbības tabletēs.

Pieaugušie: Ranexa ieteicamā sākumdeva ir 375 mg divas reizes dienā. Pēc 2 – 4 nedēļām deva ir pakāpeniski jāpalielina līdz 500 mg divas reizes dienā, un, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, jāturpina palielināt līdz ieteicamai maksimālai devai 750 mg divas reizes dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacientam rodas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības (piemēram, reibonis, slikta dūša vai vemšana), Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina līdz 500 mg vai 375 mg divas reizes dienā. Ja simptomi pēc devas samazināšanas neizzūd, terapija ir jāpārtrauc.

Vienlaicīga CYP3A4 un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru lietošana: ja pacients tiek ārstēts ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, diltiazēmu, flukonazolu, eritromicīnu) vai P-gp inhibitoriem (piemēram, verapamilu, ciklosporīnu), ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min), ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Ranexa ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi: Ja pacientam ir viegli aknu darbības traucējumi, ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ranexa ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki: Gados vecākiem pacientiem deva ir jāpalielina piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ranolazīns uz gados vecāku cilvēku organismu var iedarboties spēcīgāk, jo novecojot

pavājinās nieru darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nevēlamas blakusparādība gados vecākiem cilvēkiem tika konstatētas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

**Maza ķermeņa masa:** Nevēlamas blakusparādības tika biežāk konstatētas pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg). Ja pacienta ķermeņa masa nav liela, deva ir jāpalielina piesardzīgi (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

**Sastrēguma sirds mazspēja (SSM):** Ja pacientam ir vidēji smaga vai smaga SSM (NYHA III–IV klase), deva jāitīrē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Ranexa lietošanas drošums un efektivitāte par 18 gadiem jaunākiem bērniem nav apstiprināta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Ranexa tabletes ir jānorij nesasmalcinātā veidā, tās nesaberžot, nesalaužot un nesakošļājot. Tās var lietot gan kopā ar uzturu, gan arī ēšanas starplaikos.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Smagi nieru darbības traucējumi (kreatīnīna klīrenss  $< 30$  ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaikus lietoti spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, itrakonazols, ketokonazols, vorikonazols, posakonazols, HIV proteāzes inhibitori, klaritromicīns, telitromicīns, nefazodons) (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietoti Ia klases (piemēram, hinidīns) vai III klases (piemēram, dofetilīds, sotalols) antiaritmiskie līdzekļi, izņemot amiodaronu.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Parakstot ranolazīnu vai arī pakāpeniski paaugstinot tā devu, pacientiem, kuriem iespējama pastiprināta iedarbība, jāievēro piesardzība. Tas jāņem vērā šādos gadījumos:

- vienlaikus lietojot vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu);
- vienlaikus lietojot P-gp inhibitorus (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu);
- vieglu aknu darbības traucējumu gadījumā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu);
- vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatīnīna klīrenss  $30 - 80$  ml/min) (skatīt 4.2., 4.8., un 5.2. apakšpunktu);
- gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu);
- pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg) (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu);
- pacientiem ar vidēji smagu vai smagu SSM (NYHA III–IV klase) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Zāļu iedarbība pacientiem ar šo faktoru kombināciju visticamāk pastiprināsies. Var rasties no devas atkarīgas blakusparādības. Ja Ranexa izmantos, ārstējot pacientus ar vairākiem šādiem faktoriem, nevēlamās parādības ir jākontrolē bieži, deva ir jāsamazina un, ja nepieciešams, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Pastiprinātas iedarbības risks, kas veicina nevēlamas blakusparādības, šajās īpašajās apakšgrupās ir lielāks pacientiem, kuriem trūkst aktīva CYP2D6 (vāji metabolizētāji, *poor metabolisers* – PM), nekā indivīdiem ar aktīvu CYP2D6 (plaši metabolizētāji, *extensive metabolisers* – EM) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Minētie piesardzības pasākumi izriet no riska CYP2D6 PM pacientiem un ir būtiski svarīgi, ja CYP2D6 stāvoklis nav zināms. Pacientiem ar CYP2D6 EM piesardzības pasākumi ir mazāk svarīgi. Ja pacientiem (piemēram, ar gēnu analīžu palīdzību) ir noteikts CYP2D6 stāvoklis vai arī ja

viņi jau iepriekš ir atzīti par EM, Ranexa ir jālieto piesardzīgi, ja viņiem ir vairāki no iepriekš minētajiem riska faktoriem.

QT intervāla pagarināšanās: Ranolazīns no devas atkarīgā veidā bloķē  $I_{Kr}$  un pagarina QTc intervālu. Populācijas analīze, izmantojot datus par pacientiem un veselīgiem brīvprātīgajiem, atklāja, ka koncentrācijas plazmā un QTc attiecības samazināšanās ir 2,4 msec uz 1000 ng/ml, kas apmēram atbilst 2 – 7 msec pieaugumam plazmas koncentrācijas intervālā, kāds rodas, lietojot 500 – 1000 mg ranolazīna divas reizes dienā. Tādēļ, ārstējot pacientus ar iedzimtu gara QT sindromu vai arī, ja šis sindroms ir konstatēts radiniekiem, ir jārīkojas piesardzīgi. Tāpat ir jārīkojas, ārstējot pacientus ar iegūtu QT intervāla pagarināšanos, kā arī pacientus, kas tiek ārstēti ar QTc intervālu ietekmējošām zālēm (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm: Ja Ranexa lieto vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem, samazināsies tā efektivitāte. Ranexa nevajadzētu izmantot, ārstējot pacientus, kuri lieto CYP3A4 induktorus (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, asinszāli) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: Cilvēkam novecojot, nieru darbība pavājinās, tādēļ ranolazīna lietošanas laikā ir svarīgi regulāri pārbaudīt nieru darbību (skatīt 4.2., 4.3., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nātrijs: šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā ilgstošās darbības tabletē, t. i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Citu zāļu ietekme uz ranolazīnu

CYP3A4 vai P-gp inhibitori: Ranolazīns ir citohroma CYP3A4 substrāts. CYP3A4 inhibitori palielina ranolazīna koncentrāciju plazmā. Iespēja, ka zāļu lietotājam attīstīsies no devas atkarīgas nevēlamas blakusparādības (piemēram, slikta dūša, reibonis), var palielināties proporcionāli preparāta koncentrācijai plazmā. Vienlaicīgi ar ranolazīnu lietots ketokonazols (200 mg divas reizes dienā) 3,0 – 3,9 reizes palielināja ranolazīna AUC. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, HIV proteāzes inhibitoru, klaritromicīna, telitromicīna, nefazodona) kombinēšana ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Arī greipfrūtu sula ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors.

Diltiazēms (180 – 360 mg vienu reizi dienā) ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, kas izraisa no devas atkarīgu ranolazīna koncentrāciju palielināšanos līdzsvara stāvoklī (1,5 – 2,4 reizes). Ja pacients tiek ārstēts ar diltiazēmu vai citiem mēreni spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu, flukonazolu), Ranexa devu ieteicams tīrēt uzmanīgi. Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ranolazīns ir P-gp substrāts. P-gp inhibitori (piemēram, ciklosporīns, verapamils) palielina ranolazīna koncentrāciju plazmā. Verapamils (120 mg trīs reizes dienā) 2,2 reizes palielina ranolazīna līdzsvara koncentrāciju. Ja pacients tiek ārstēts ar P-gp inhibitoriem, Ranexa devu ieteicams tīrēt uzmanīgi. Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 induktori: Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā) ranolazīna līdzsvara koncentrācijas samazina par apmēram 95%. Ranexa lietošanu nevajadzētu sākt cilvēkiem, kuri lieto CYP3A4 induktorus (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, asinszāli) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2D6 inhibitori: Ranolazīna metabolismā piedalās CYP2D6; tādēļ šī enzīma inhibitori var paaugstināt ranolazīna koncentrāciju plazmā. Lietojot 20 mg paroksetīna vienu reizi dienā – šis preparāts ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors - ranolazīna (1000 mg divas reizes dienā) līdzsvara koncentrācija plazmā palielinājās vidēji 1,2 reizes. Devu koriģēt nav nepieciešams. Lietojot 500 mg divas reizes dienā vienlaikus ar spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, ranolazīna AUC var palielināties par apmēram 62%.

### Ranolazīna ietekme uz citām zālēm

Ranolazīns ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs P-gp inhibitors un vājš CYP3A4 inhibitors, kas var palielināt P-gp vai CYP3A4 substrātu koncentrāciju plazmā. Var palielināties P-gp transportēto zāļu izkliede audos.

Var būt jāpielāgo jutīgu CYP3A4 substrātu (piemēram, simvastatīna, lovastatīna) un CYP3A4 substrātu ar šauru terapeitisko spektru (piemēram, ciklosporīna, takrolīma, sirolīma, everolīma) deva, jo RANEXA var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Pieejamie dati ļauj secināt, ka ranolazīns ir vājš CYP2D6 inhibitors. Ranexa lietošana pa 750 mg divreiz dienā palielināja metoprolola koncentrāciju plazmā 1,8 reizes. Tāpēc vienlaicīgas Ranexa lietošanas gadījumā var pastiprināties metoprolola vai citu CYP2D6 substrātu (piemēram, propafenona un flekainīda, vai mazākā mērā triciklisko antidepressantu un antipsihotisko līdzekļu) iedarbība, un var būt nepieciešamas mazākas šo zāļu devas.

Spēja inhibēt CYP2B6 nav pētīta. Vienlaicīgi lietojot CYP2B6 substrātus (piemēram, bupropionu, efavirenu, ciklofosfamīdu), jāievēro piesardzība.

Digoksīns: Individīdiem, kuri Ranexa lietoja vienlaicīgi ar digoksīnu, digoksīna koncentrācija plazmā palielinājās vidēji 1,5 reizes. Tādēļ digoksīna līmenis plazmā ir jākontrolē, uzsākot Ranexa lietošanu un arī pārtraucot to.

Simvastatīns: Simvastatīna metabolisms un klīrenss ir stipri atkarīgs no CYP3A4. Ranexa 1000 mg divas reizes dienā palielināja simvastatīna laktona un simvastatīna skābes koncentrāciju plazmā aptuveni divas reizes. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ar lielu simvastatīna devu lietošanu bijusi saistīta rabdomiolīze, un arī pacientiem, kuri saņēmuši Ranexa un simvastatīnu, novēroti rabdomiolīzes gadījumi. Pacientiem, kuri lieto jebkādu Ranexa devu, samaziniet simvastatīna devu līdz 20 mg reizi dienā.

Atorvastatīns: Ranexa pa 1000 mg divas reizes dienā palielināja vienreiz dienā lietota 80 mg atorvastatīna C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi 1,4 un 1,3 reizes, kā arī mainīja atorvastatīna metabolītu C<sub>max</sub> un AUC par mazāk nekā 35%. Lietojot Ranexa, jāapsver atorvastatīna devas samazināšanas un atbilstošas klīniskas uzraudzības nepieciešamība.

Pacientiem, kuri lieto Ranexa, varētu apsvērt arī citu statīnu, ko metabolizē CYP3A4 (lovastatīna), devas samazināšanu.

Takrolīms, ciklosporīns, sirolīms, everolīms: pēc ranolazīna lietošanas pacientiem novērota palielināta takrolīma – CYP3A4 substrāta, koncentrācija plazmā. Vienlaikus lietojot Ranexa un takrolīmu, vēlams kontrolēt takrolīma līmeni asinīs un atbilstoši pielāgot tā devu. To ieteicams darīt arī ar citiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko spektru (piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu, everolīmu).

Organiskās katjonu transportvielas 2 (OCT2) transportētas zāles: pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri vienlaikus ar metformīnu (pa 1000 mg divreiz dienā) lietoja RANEXA pa 500 mg un 1000 mg, metformīna kopējais daudzums plazmā palielinājās attiecīgi 1,4 un 1,8 reizes. Citu OCT2 substrātu, piemēram, bet ne tikai pindolola un vareniklīna, lietošana var izraisīt līdzīgas pakāpes ietekmi.

Ir teorētiska iespēja, ka, lietojot ranolazīnu vienlaicīgi ar citām zālēm, kas pagarina QTc intervālu, var veidoties farmakodinamiskā mijiedarbība un palielināties kambaru aritmijas risks. Šādas zāles ir, piemēram, atsevišķi prehistamīna līdzekļi (piemēram, terfenadīns, astemizols, mizolastīns), noteikti antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, dizopiramīds, prokainamīds), eritromicīns un tricikliskie antidepressanti (piemēram, imipramīns, doksepīns, amitriptilīns).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība: dati par ranolazīna lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz embriju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Ranexa grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti: nav zināms, vai ranolazīns izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par žurkām liecina, ka ranolazīns izdalās pienā (detalizētu informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Ranexa nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte: dzīvniekiem reprodukcijas pētījumi neliecināja par kādu nevēlamu ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ranolazīna ietekme uz cilvēka auglību nav zināma.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par Ranexa, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ranexa var izraisīt reiboni, apmīglotu redzi, diplopiju, apjukuma stāvokli, koordinācijas traucējumus un halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Ranexa lietojošiem pacientiem konstatētās nevēlamās blakusparādības parasti ir vieglas vai vidēji smagas un nereti attīstās terapijas pirmo 2 nedēļu laikā. Šie fakti tika konstatēti, īstenojot 3. fāzes klīniskās attīstības programmu, kurā piedalījās kopumā 1030 hroniskas stenokardijas slimnieku, kuri tika ārstēti ar Ranexa.

Ar zāļu lietošanu vismaz iespējami saistītās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas, ņemot vērā orgānu sistēmu, grupu un absolūto sastopamību. Blakusparādības ir definētas kā ļoti bieži sastopamas ( $\geq 1/10$ ), bieži sastopamas ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), retāk sastopamas ( $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti retas ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Vielmaiņas un uztures traucējumi

*Retāk*: anoreksija, samazināta ēstgriba, dehidratācija.

*Reti*: hiponatriēmija.

##### Psihiskie traucējumi

*Retāk*: trauksme, bezmiegs, apjukums, halucinācijas.

*Reti*: dezorientācija.

##### Nervu sistēmas traucējumi

*Bieži*: reibonis, galvassāpes

*Retāk*: letarģija, ģībonis, hipoestēzija, miegainība, trīce, ortostatiskais reibonis, parestēzija.

*Reti*: amnēzija, nomākta apziņa, samaņas zudums, koordinācijas traucējumi, gaitas traucējumi parosmija.

*Nav zināms*: miokloniski krampji.

##### Acu bojājumi

*Retāk*: aizmīglota redze, redzes traucējumi, diplopija.

##### Ausu un labirinta bojājumi

*Retāk*: vertigo, troksnis ausīs

*Reti*: dzirdes pavājināšanās.

##### Asinsvadu sistēmas traucējumi

*Retāk*: karstuma viļņi, hipotensija.

*Reti:* perifēriska saļšanas sajūta, ortostatiska hipotensija.

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

*Retāk:* elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana.

*Reti:* saspringta sajūta rīklē.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

*Bieži:* aizcietējums, vemšana, slikta dūša.

*Retāk:* sāpes vēderā, sausums mutē, dispepsija, vēdera uzpūšanās, nepatīkamas sajūtas kuņģī.

*Reti:* pankreatīts, erozīvs duodenīts, mutes dobuma hipoestēzija.

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

*Retāk:* nieze, pastiprināta svīšana.

*Reti:* angioirotiska tūska, alerģisks dermatīts, nātrene, auksti sviedri, izsitumi.

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

*Retāk:* sāpes locēkļos, muskuļu krampji, locītavu pietūkums, muskuļu vājums.

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

*Retāk:* dizūrija, hematūrija, hromatūrija.

*Reti:* akūta nieru mazspēja, urīna aizture.

#### Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

*Reti:* erektilā disfunkcija.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

*Bieži:* astēnija.

*Retāk:* nespēks, perifēriska tūska.

#### Izmeklējumi

*Retāk:* paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, pagarināts QT korigētais intervāls, palielināts trombocītu vai leikocītu skaits, samazināta ķermeņa masa.

*Reti:* paaugstināts aknu enzīmu līmenis

MERLIN-TIMI 36 pētījumā blakusparādību spektrs bija kopumā līdzīgs. Šajā ilgtermiņa pētījumā ar placebo un ranolazīnu ārstētiem pacientiem ziņots arī par akūtu nieru mazspēju ar sastopamību, mazāku nekā 1%. Pētījumi par pacientiem ar lielāku nevēlamo blakusparādību risku, kuri lietoja citas zāles stenokardijas ārstēšanai, piemēram, diabēta slimniekiem, pacientiem ar I un II pakāpes sirds mazspēju vai kādu obstruktīvu elpceļu slimību, apstiprināja, ka šie stāvokļi nav saistīti ar klīniski nozīmīgu nevēlamo blakusparādību sastopamības palielināšanos.

RIVER-PCI pētījumā, kurā pacienti ar nepilnīgu revaskularizāciju pēc PKI lietoja ranolazīnu divas reizes dienā līdz 1000 mg devā vai placebo aptuveni 70 nedēļas, ar ranolazīnu ārstētiem pacientiem blakusparādības novērotas biežāk (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā pētījumā ranolazīna grupā biežāk ziņoja par sastrēguma sirds mazspēju (2,2%, salīdzinot ar 1,0% placebo grupā). Arī tranzitoras išēmijas lēkmes ar 1000 mg ranolazīna divas reizes dienā ārstētiem pacientiem radās biežāk nekā placebo lietotājiem (attiecīgi 1,0%, salīdzinot ar 0,2%), taču insultu biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs (ranolazīna grupā 1,7%, salīdzinot ar placebo grupu – 1,5%).

Gados vecāki cilvēki, kā arī cilvēki ar nieru darbības traucējumiem un mazu ķermeņa masu: kopumā nevēlamas blakusparādības biežāk tika konstatētas gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tomēr šajās apakšgrupās konstatētās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas zāļu lietotājiem kopumā. No visbiežāk minētajām Ranexa blakusparādībām gados vecākiem cilvēkiem ( $\geq 75$  gadiem) biežāk (placebo korigēts biežums) nekā zāļu lietotājiem, kuri bija par viņiem jaunāki ( $< 75$  gadi), tika konstatētas šādas blakusparādības: aizcietējums (8% pret 5%), slikta dūša (6% pret 3%), hipotensija (5% pret 1%) un vemšana (4% pret 1%).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30 - 80$  ml/min), salīdzinot ar zāļu lietotājiem, kuru nieres darbojās normāli (kreatinīna klīrenss  $> 80$  ml/min), visbiežāk tika konstatētas šādas blakusparādības (placebo koriģēts biežums): aizcietējums (8% pret 4%), reibonis (7% pret 5%) un slikta dūša (4% pret 2%).

Kopumā pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg) konstatētās blakusparādības un to sastopamība atbilda zāļu lietotājiem ar lielāku ķermeņa masu ( $> 60$  kg) konstatētajam; tomēr, koriģējot biežumu pēc placebo, zāļu lietotājiem ar mazu ķermeņa masu biežāk nekā zāļu lietotājiem ar lielāku ķermeņa masu tika konstatētas šādas blakusparādības: Slikta dūša (14% pret 2%), vemšana (6% pret 1%), un hipotensija (4% pret 2%).

Laboratoriskās atrades: Veseliem indivīdiem un pacientiem, kuri tika ārstēti ar Ranexa, tika konstatēta neliela, klīniski nenozīmīga, atgriezeniska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Šie rezultāti nebija saistīti ar nieru toksicitāti. Pētījums par veselu brīvprātīgo nieru darbību atklāja kreatinīna klīrensa samazināšanos, nemainoties glomerulārās filtrācijas ātrumam, kas liecina par kreatinīna sekrēcijas inhibīciju nieru kanāliņos.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pētījumā par lielu perorāli ievadītu devu panesamību stenokardijas slimniekiem reibona, sliktas dūšas un vemšanas sastopamība palielinājās atkarībā no devas. Papildus šīm nevēlamajām blakusparādībām intravenozas pārdozēšanas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēta redzes dubultošanās, letarģija un ģībonis. Pārdozēšanas gadījumā pacienta stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē, bet ārstēšanai ir jābūt simptomātiskai un atbalstu sniedošai.

Apmēram 62% ranolazīna saistās ar plazmas proteīniem, tāpēc pilnīga izvadīšana, izmantojot hemodialīzi, nav iespējama.

Pēc reģistrācijas uzraudzības periodā saņemti ziņojumi par tīšu izolētu Ranexa pārdozēšanu vai šo zāļu pārdozēšanu kombinācijā ar citām zālēm ar letālu iznākumu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi sirds līdzekļi, ATĶ kods: C01EB18

Darbības mehānisms: Ranolazīna darbības mehānisms būtībā nav zināms. Ranolazīns darbojas antiangināli, iespējams, inhibējot vēlino nātrija plūsmu sirds šūnās. Tas samazina nātrija uzkrāšanos šūnās un līdz ar to arī intracelulāro kalcija pārslodzi. Ranolazīns, samazinot vēlino nātrija plūsmu, acīm redzot samazina šo jonu intracelulāro disbalansu išēmijas laikā. Samazinoties pārmērīgam kalcija daudzumam šūnā, vajadzētu uzlaboties miokarda atslābumam un līdz ar to arī samazināties kreisā kambara diastoliskajam stūvumam. Par ranolazīna spēju inhibēt vēlino nātrija plūsmu liecina būtiska QTc intervāla saīsināšanās, kā arī lielāks atslābums diastolē, kas tika konstatēts atklātā pētījumā, apsekojot 5 pacientus ar gara QT sindromu (LQT3 ar SCN5A  $\Delta$ KPQ gēna mutāciju).

Šīs izpausmes nav atkarīgas no sirds darbības ātruma, asinsspiediena pārmaiņām vai arī no vazodilatācijas.

#### Farmakodinamiskie efekti



**Hemodinamiskie efekti:** Minimāla vidējā sirdsdarbības ātruma palēnināšanās (< 2 sitieniem minūtē), kā arī vidējā sistoliskā asinsspiediena pazemināšanās (< 3 mm Hg) tika konstatēta pacientiem, kuri kontrolētos pētījumos ranolazīnu bija saņēmuši vai nu monoterapijā, vai arī kombinācijā ar citiem antiangināliem līdzekļiem.

**Elektrokardiogrāfiskā ietekme:** Ar Ranexa ārstētiem pacientiem tika konstatēta no devas un koncentrācijas plazmā atkarīga QTc intervāla pagarināšanās (apmēram 6 msec, lietojot 1000 mg divas reizes dienā), T zoba amplitūdas samazināšanās, kā arī dažos gadījumos - robaini T zobi. Šī ranolazīna iedarbība uz virsmas elektrokardiogrammu tiek skaidrota ar strauji līdzsvarojošās kālija plūsmas inhibīciju - šī plūsmas inhibīcija pāldzina kambaru darbības potenciālu, un tāpat svarīga ir vēlīnās nātrija plūsmas inhibīcija, kas saīsina kambaru darbības potenciālu. Populācijas analīze, kurā tika apvienoti dati par 1308 pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, uzrādīja QTc pagarināšanos vidēji no sākotnējā stāvokļa par 2,4 msec uz katrēm 1000 ng/ml ranolazīna koncentrācijas plazmā. Šie dati atbilst tiem, kas tika iegūti klīniskajos pamatpētījumos, kuru dalībnieki saņēma 500 un 750 mg divas reizes dienā, un vidējās sākotnējā QTcF (*Fridericia* labojums) pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa - bija attiecīgi 1,9 un 4,9 msec. Līkne ir stāvāka pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem.

Lielā pētījumā (MERLIN-TIMI 36), kurā tika iekļauts 6560 pacientu ar NS/MIBSTP AKS, netika konstatēta atšķirība starp Ranexa un placebo ietekmi uz mirstību, neatkarīgi no cēloņa (ranolazīna: placebo relatīvais risks - 0,99), pēkšņas kardiālas nāves (ranolazīna: placebo relatīvais risks 0,87) vai simptomātisku dokumentēto aritmiju biežumu (3,0% pret 3,1%).

Proaritmisks efekts 7 dienu ilgas Holtera monitorēšanas laikā, kas tika īstenota MERLIN-TIMI 36 pētījumā, 3162 ar Ranexa ārstētajiem pacientiem netika konstatēts. Ar Ranexa ārstētiem pacientiem aritmijas tika konstatētas daudz retāk (80%) nekā placebo lietotājiem (87%), un šie dati attiecas arī uz kambaru tahikardiju  $\geq 8$  sitieni (5% pret 8%).

**Klīniskā efektivitāte un lietošanas drošums:** Klīniskos pētījumos pierādīta Ranexa efektivitāte un drošība, ārstējot pacientus ar hronisku stenokardiju, kuri šīs zāles lieto vai nu monoterapijā, vai arī kopā ar citiem antiangināliem līdzekļiem, ja ieguvums no tiem bija nepietiekams.

Pamatpētījumā CARISA Ranexa tika pievienots atenolola (50 mg vienu reizi dienā), amlodipīna (5 mg vienu reizi dienā) vai diltiazēma (180 mg vienu reizi dienā) terapijai. Astoņi simti divdesmit trīs pacienti (23% sieviešu) tika pēc nejaušības principa iedalīti grupās, lai 12 nedēļas saņemtu Ranexa 750 mg divas reizes dienā, 1000 mg divas reizes dienā vai placebo. Abas pētījumā izmantotās Ranexa devas daudz labāk par placebo palielināja fiziskās slodzes izturības laiku pie minimālās koncentrācijas plazmā pēc 12 nedēļām, ja preparātu izmantoja par papildlīdzekli lietotām zālēm. Tomēr fiziskās slodzes laiks abu devu lietošanas gadījumā bija vienāds (24 sekundes, salīdzinot ar placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa, salīdzinot ar placebo, ļāva būtiski samazināt stenokardijas lēkmju skaitu nedēļā, kā arī īslaicīgas darbības nitroglicerīna patēriņu. Zāļu lietošanas laikā tolerance pret ranolazīnu neveidojās, un pēkšņi pārtraucot lietošanu, stenokardijas lēkmju skaita palielināšanās netika konstatēta. Lietojot 1000 mg divas reizes dienā, fiziskās slodzes laiks sievietēm palielinājās par aptuveni 33%, salīdzinot ar vīriešiem novēroto uzlabošanu. Tomēr stenokardijas lēkmju biežums, kā arī nitroglicerīna patēriņš sievietēm un vīriešiem samazinājās vienādi. Ņemot vērā no devas atkarīgās blakusparādības un līdzīgo efektivitāti, lietojot 750 un 1000 mg divreiz dienā, maksimālā ieteicamā deva ir 750 mg divreiz dienā.

Otrā pētījumā, ERICA, Ranexa tika pievienots 10 mg amlodipīna vienu reizi dienā - tā ir maksimālā reģistrētā deva. Pieci simti sešdesmit pieci pacienti tika pēc nejaušības principa iedalīti grupās, lai vienu nedēļu saņemtu Ranexa sākuma devu (500 mg divas reizes dienā) vai placebo, bet pēc tam 6 nedēļas 1000 mg Ranexa divas reizes dienā vai placebo papildus 10 mg amlodipīna vienu reizi dienā. 45% pētījuma dalībnieku saņēma arī ilgstošas darbības nitrātus. Ranexa, salīdzinot ar placebo, ļāva būtiski samazināt stenokardijas lēkmju skaitu nedēļā ( $p = 0,028$ ), kā arī īslaicīgas darbības nitroglicerīna patēriņu ( $p = 0,014$ ). Stenokardijas lēkmju vidējais skaits un nitroglicerīna tablešu patēriņš samazinājās vidēji par vienu nedēļā.

Galvenajā devas noteikšanas pētījumā, MARISA, ranolazīns tika lietots monoterapijā. Simtu deviņdesmit viens pacients tika pēc nejaušības principa iedalīts, lai krusteniskajā pētījumā saņemtu Ranexa 500 mg divas reizes dienā, 1000 mg divas reizes dienā, 1500 mg divas reizes dienā, kā arī atbilstošu placebo – katru 1 nedēļu. Ranexa daudz vairāk par placebo palielināja fiziskās slodzes laiku, laiku līdz slodzes stenokardijai, kā arī laiku līdz ST segmenta depresijai par 1 mm. Tas tika konstatēts visām lietotām devām un rezultāta spēks bija atkarīgs no lietotās devas. Slodzes izturības laika uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīga visām trim ranolazīna devām – no 24 sekundēm, lietojot 500 mg divreiz dienā, līdz 46 sekundēm, lietojot 1500 mg divreiz dienā, kas liecina par atbildes reakcijas atkarību no devas. Šajā pētījumā fiziskās slodzes laiks visgarākais bija 1500 mg grupā; tomēr blakusparādību biežums palielinājās neproporcionāli, un 1500 mg devas pētījumi tika pārtraukti.

Lielā rezultātu pētījumā (MERLIN-TIMI 36) 6560 pacientiem ar NS/MIBSTP AKS pievienojot Ranexa standarta medikamentozai terapijai (ieskaitot beta blokatorus, kalcija kanālu blokatorus, nitrātus, trombocītu pretsalipšanas līdzekļus, lipīdu līmeni pazeminošas zāles un AKE inhibitorus), visu cēloņu mirstības (relatīvais risks, salīdzinot ranolazīnu un placebo, ir 0,99), pēkšņas kardiālas nāves (relatīvais risks, salīdzinot ranolazīnu ar placebo, ir 0,87) riska vai simptomātiskas dokumentētas aritmijas biežuma (3,0% pret 3,1%) atšķirības starp Ranexa un placebo nekonstatēja. Apmēram pusei MERLIN-TIMI 36 iekļauto pacientu iepriekš bija konstatēta stenokardija. Rezultāti liecināja, ka ar ranolazīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem ( $p = 0,002$ ), slodzes izturības laiks bija par 31 sekundi ilgāks. Sietlas stenokardijas anketa liecināja par nozīmīgu ietekmi uz vairākiem raksturlielumiem, to vidū stenokardijas biežumu ( $p < 0,001$ ), salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos iekļautais ne-eiropēdās rases pārstāvju daudzums nebija liels, tāpēc nav iespējams izdarīt secinājumus par zāļu iedarbību un lietošanas drošumu šīs rases pārstāvjiem.

3. fāzes, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, notikumu ierosinātā pētījumā (RIVER-PCI) 2604 pacientiem vecumā  $\geq 18$  gadiem ar hronisku stenokardiju anamnēzē un nepilnīgu revaskularizāciju pēc perkutānas koronāras iejaukšanās (PKI) deva tika pakāpeniski palielināta līdz 1000 mg divas reizes dienā (deva nav apstiprināta pašreiz spēkā esošajā zāļu aprakstā). Saliktais primārais mērķa kritērijs (laiks līdz pirmajam išēmijas ierosinātas revaskularizācijas vai išēmijas ierosinātas hospitalizācijas gadījumam bez revaskularizācijas) ranolazīna grupā nozīmīgi nemainījās (26,2%), salīdzinot ar placebo grupu (28,3%), riska attiecība 0,95, 95% TI 0,82-1,10  $p = 0,48$ . Visu cēloņu izraisītas mirstības, KV nāves vai būtisku nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiovascular events; MACE*) un hospitalizācijas risks sirds mazspējas dēļ vispārējā populācijā ārstēšanas grupās bija līdzīgs, taču pacientiem  $\geq 75$  gadu vecumā, kas ārstēti ar ranolazīnu, par MACE ziņoja biežāk nekā ar placebo ārstētajiem (attiecīgi 17,0%, salīdzinot ar 11,3%), turklāt skaitliski visu cēloņu izraisīta mirstība pacientiem  $\geq 75$  gadu vecumā palielinājās (9,2%, salīdzinot ar 5,1%,  $p = 0,074$ ).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot Ranexa perorāli, maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) parasti tiek sasniegta pēc 2 – 6 stundām. Stabils stāvoklis, ja zāles lieto divas reizes dienā, parasti tiek sasniegts 3 dienu laikā.

Uzsūkšanās: Ar tūlītējās iedarbības tabletēm perorāli lietota ranolazīna vidējā absolūtā bioloģiskā pieejamība bija 35 – 50% ar lielām individuālām atšķirībām. Ranexa iedarbība palielinās vairāk nekā proporcionāli devai. Palielinot devu no 500 mg līdz 1000 mg divreiz dienā, līdzsvara AUC palielinājās 2,5 – 3 reizes. Farmakokinētiskā pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot 500 mg divas reizes dienā,  $C_{max}$  stabilā stāvoklī bija vidēji apmēram 1770 (SN 1040) ng/ml, bet  $AUC_{0-12}$  stabilā stāvoklī bija vidēji 13 700 (SN 8290) ng x h/ml. Pārtika neietekmē ranolazīna absorbcijas ātrumu un apjomu.

**Izkliede:** Apmēram 62% ranolazīna saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt alfa-1 skābo glikoproteīnu un nedaudz arī ar albumīnu. Vidējais izkļiedes tilpums stabilā stāvoklī ( $V_{ss}$ ) ir apmēram 180 l.

**Eliminācija:** Ranolazīns galvenokārt tiek eliminēts metabolisma gaitā. Mazāk nekā 5% devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu un izkārnījumiem. Veseliem indivīdiem, kuri saņēma 500 mg [ $^{14}$ C] ranolazīna perorāli, 73% radioaktivitātes tika konstatēti urīnā, bet 25% - izkārnījumos.

Ranolazīna klīrenss ir atkarīgs no devas; tas samazinās, palielinoties devai. Eliminācijas pusperiods pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 2 – 3 stundas. Perorāli ievadīta ranolazīna terminālais pusperiods stabilā stāvoklī no absorbcijas atkarīgā eliminācijas ātruma dēļ ir apmēram 7 stundas.

**Biotransformācija:** Ranolazīns tiek metabolizēts strauji un plaši. Veseliem jauniem pieaugušajiem, kuri saņēma vienreizēju 500 mg [ $^{14}$ C] ranolazīna devu perorāli, ranolazīns veidoja apmēram 13% plazmā konstatētās radioaktivitātes. Liels metabolītu skaits tika konstatēts cilvēka plazmā (47 metabolīti), urīnā (> 100 metabolītu) un izkārnījumos (25 metabolīti). Tika identificēti 14 primārie ceļi, no kuriem vissvarīgākie bija O-demetilācija un N-dealkilācija. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēku aknu mikrosomas, atklāja, ka ranolazīnu metabolizē galvenokārt CYP3A4, kā arī CYP2D6. Lietojot 500 mg divas reizes dienā indivīdiem, kuriem trūka aktīva CYP2D6 (vāji metabolizētāji, PM), AUC bija par 62% lielāks nekā indivīdiem ar aktīvu CYP2D6 (plaši metabolizētāji, EM). Atbilstošā atšķirība, lietojot 1000 mg divas reizes dienā, bija 25%.

#### **Īpašas pacientu grupas**

Dažādu faktoru ietekme uz ranolazīna farmakokinētiku tika vērtēta populācijas farmakokinētikas pētījumā, kurā tika apsekoti 928 stenokardijas slimnieki un veseli indivīdi.

**Dzimuma nozīme:** Dzimumam klīniski būtiskas ietekmes uz farmakokinētiskajiem parametriem nav.

**Gados vecāki cilvēki:** Vecumam kā tādām nav klīniski būtiskas ietekmes uz farmakokinētiskajiem parametriem. Tomēr ranolazīns uz gados vecākiem cilvēkiem var iedarboties spēcīgāk, jo vecuma dēļ ir pavājināta nieru darbība.

**Kermeņa masa:** Zāles uz 40 kg smagiem indivīdiem iedarbojās apmēram 1,4 reizes spēcīgāk nekā uz indivīdiem, kuru ķermeņa masa bija 70 kg.

**SSM:** NYHA III un IV klases SSM gadījumā tika konstatēta apmēram 1,3 reizes augstāka koncentrācija plazmā.

**Nieru darbības traucējumi:** Pētījumā par nieru darbības ietekmi uz ranolazīna farmakokinētiku indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ranolazīna AUC bija vidēji 1,7 – 2 reizes lielāks nekā zāļu lietotājiem ar normālu nieru darbību. Dažādu indivīdu ar nieru darbības traucējumiem individuālie AUC izteikti atšķīrās. Metabolītu AUC palielinās apgriezti proporcionāli nieru darbības intensitātei. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem viena farmakoloģiski aktīva ranolazīna metabolīta AUC palielinājās 5 reizes.

Analizējot populācijas farmakokinētiku, tika konstatēts, ka ranolazīna iedarbība uz indivīdiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 40 ml/min) palielinājās 1,2 reizes. Ranolazīna iedarbība indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 10 – 30 ml/min) palielinājās 1,3 – 1,8 reizes.

Dialīzes ietekme uz ranolazīna farmakokinētiku nav izvērtēta.

**Aknu darbības traucējumi:** Ranolazīna farmakokinētika tika vērtēta, apsekojot pacientus ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav. Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem ranolazīna AUC nemainījās,

taču pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās 1,8 reizes. QT pagarināšanās šādiem pacientiem bija daudz vairāk izteikta.

Pediatriskā populācija: ranolazīna farmakokinētika bērnu (< 18 gadiem) organismā nav pētīta.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klīniskajos pētījumos nenovērotas blakusparādības, kas atklātas dzīvniekiem, kuri saņēma zāļu klīniskai iedarbībai atbilstošas devas, bija šādas: ranolazīna izraisīti krampji, kā arī palielināta žurku un suņu mirstība, ja zāļu koncentrācija plazmā bija apmēram 3 reizes lielāka nekā iespējams sasniegt, lietojot maksimālo ieteikto klīnisko devu.

Pētījumi par hronisku toksicitāti žurkām atklāja, ka zāļu devas, kuru iedarbība nedaudz pārsniedza klīniskajā praksē lietoto devu iedarbību, ir saistāmas ar izmaiņām virsnieru dziedzeros. Šīs izpausmes ir skaidrojamas ar paaugstinātu holesterīna līmeni plazmā. Analōģiskas izmaiņas cilvēku organismā netika konstatētas. Ietekme uz virsnieru-garozas asi cilvēkiem netika konstatēta.

Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos, kuros peles saņēma ranolazīnu 50 mg/kg dienā (150 mg/m<sup>2</sup> dienā), bet žurkas - 150 mg/kg dienā (900 mg/m<sup>2</sup> dienā), būtisks jebkāda veida audzēju sastopamības pieaugums netika konstatēts. Šīs devas atbilst attiecīgi 0,1 un 0,8 reizes lielākām devām nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva, tas ir 2 gramiem, nosakot pēc mg/m<sup>2</sup>, un ir šo sugu maksimālās panesamās devas.

Ranolazīna iekšējai lietošanai, kas radīja attiecīgi 3,6 un 6,6 reizes lielāku kopējo iedarbību (AUC) nekā cilvēkam paredzamā, nebija nekādas ietekmes uz žurku tēviņu un mātīšu auglību.

Embriofetālās toksicitātes pētījumi veikti žurkām un trušiem: trušu augļiem netika konstatēta nekāda ietekme, kad mātes tika pakļautas tādai ranolazīna koncentrācijai plazmā (AUC), kas ir līdzīga paredzamajai koncentrācijai cilvēkam. Žurkām nenovēroja ietekmi uz augli, kad mātītes tika pakļautas 2 reizes augstākai koncentrācijai (AUC) nekā paredzamā koncentrācija cilvēkam, savukārt, pakļaujot mātītes 7,5 reizes augstākai koncentrācijas nekā sasniegts cilvēkam, novēroja samazinātu augļa masu un samazinātu pārkaulošanos. Mazuļu postnatālo mirstību nekonstatēja, kad kopējā iedarbība barojošām mātītēm 1,3 reizes pārsniedza cilvēkam paredzamo, taču tad, kad kopējā iedarbība bija 3 reizes lielāka, žurkām konstatēja postnatālu mirstību vienlaikus ar ranolazīna izdalīšanās pazīmēm pienā. Ja kopējās iedarbības līmenis līdzinājās cilvēkam novērotajam, jaundzimušām žurkām nevēlamas blakusparādības nenovēroja.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Visu ranolazīna ilgstošās darbības tablešu palīgvielas:

Karnaubas vasks  
Hipromeloze  
Magnija stearāts  
Metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1)  
Mikrokristāliskā celuloze  
Nātrija hidroksīds  
Titāna dioksīds

375 mg tablešu papildus palīgvielas:

Makrogols  
Polisorbāts 80  
Zilā #2/indigokarmīna alumīnija pigments (E132)

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Blisteru iepakojums: 5 gadi

Pudeles iepakojums: 4 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH/alumīnija blisteri ar 15 vai 20 tabletēm katrā blisterī. Katrā kārbīnā ir 2, 3 vai 5 blisteri (30, 60 vai 100 tablešu) vai vienā ABPE pudelē ir 60 tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburga

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/462/001 60 tablešu blisteriepakojumā

EU/1/08/462/002 60 tablešu pudelē

EU/1/08/462/007 30 tablešu blisteriepakojumā

EU/1/08/462/008 100 tablešu blisteriepakojumā

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 9. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 6. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ranexa 500 mg ilgstošās darbības tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tabletes satur 500 mg ranolazīna (ranolazine)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Bāli oranža ovāla tablete, kuras vienā pusē ir iegravēts vai 500.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ranexa ir indicēts kā papildlīdzeklis pieaugušu stenokardijas slimnieku simptomātiskai ārstēšanai, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar pirmās rindas antiangināliem līdzekļiem vai kas nepanes šos līdzekļus (piemēram, beta-blokatorus un/vai kalcija antagonistus).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ranexa ir pieejams 375 mg, 500 mg, un 750 mg ilgstošās darbības tabletēs.

Pieaugušie: Ranexa ieteicamā sākumdeva ir 375 mg divas reizes dienā. Pēc 2 – 4 nedēļām deva ir pakāpeniski jāpalielina līdz 500 mg divas reizes dienā, un, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, jāturpina palielināt līdz ieteicamai maksimālai devai 750 mg divas reizes dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacientam rodas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības (piemēram, reibonis, slikta dūša vai vemšana), Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina līdz 500 mg vai 375 mg divas reizes dienā. Ja simptomi pēc devas samazināšanas neizzūd, terapija ir jāpārtrauc.

Vienlaicīga CYP3A4 un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru lietošana: Ja pacients tiek ārstēts ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, diltiazēmu, flukonazolu, eritromicīnu) vai P-gp inhibitoriem (piemēram, verapamilu, ciklosporīnu), ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min), ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Ranexa ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi: Ja pacientam ir viegli aknu darbības traucējumi, ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ranexa ir kontraindicēts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki: Gados vecākiem pacientiem deva ir jāpalielina piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ranolazīns uz gados vecāku cilvēku organismu var iedarboties spēcīgāk, jo novecojot

pavājinās nieru darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nevēlamas blakusparādības gados vecākiem cilvēkiem tika konstatētas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

**Maza ķermeņa masa:** Nevēlamas blakusparādības tika biežāk konstatētas pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg). Ja pacienta ķermeņa masa nav liela, deva ir jāpalielina piesardzīgi (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

**Sastrēguma sirds mazspēja (SSM):** Ja pacientam ir vidēji vai smaga SSM (NYHA III–IV klase), deva jāitirē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Ranexa lietošanas drošums un efektivitāte par 18 gadiem jaunākiem bērniem nav apstiprināta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Ranexa tabletes ir jānorij nesasmalcinātā veidā, tās nesaberžot, nesalaužot un nesakošļājot. Tās var lietot gan kopā ar uzturu, gan arī ēšanas starplaikos.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaikus lietoti spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, itrakonazols, ketokonazols, vorikonazols, posakonazols, HIV proteāzes inhibitori, klaritromicīns, telitromicīns, nefazodons) (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietoti Ia klases (piemēram, hinidīns) vai III klases (piemēram, dofetilīds, sotalols) antiaritmiskie līdzekļi, izņemot amiodaronu.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Parakstot ranolazīnu vai arī pakāpeniski paaugstinot tā devu, pacientiem, kuriem iespējama pastiprināta iedarbība, jāievēro piesardzība. Tas jāņem vērā šādos gadījumos:

- vienlaikus lietojot vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu);
- vienlaikus lietojot P-gp inhibitorus (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu);
- vieglu aknu darbības traucējumu gadījumā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu);
- vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss  $30 - 80$  ml/min) (skatīt 4.2., 4.8., un 5.2. apakšpunktu);
- gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu);
- pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg) (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu);
- pacientiem ar vidēji smagu vai smagu SSM (NYHA III–IV klase) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Zāļu iedarbība pacientiem ar šo faktoru kombināciju, visticamāk, pastiprināsies. Var rasties no devas atkarīgas blakusparādības. Ja Ranexa izmantos, ārstējot pacientus ar vairākiem šādiem faktoriem, nevēlamās parādības ir jākontrolē bieži, deva ir jāsamazina un, ja nepieciešams, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Pastiprinātas iedarbības risks, kas veicina nevēlamas blakusparādības, šajās īpašajās apakšgrupās ir lielāks pacientiem, kuriem trūkst aktīva CYP2D6 (vāji metabolizētāji, *poor metabolisers* – PM), nekā indivīdiem ar aktīvu CYP2D6 (plaši metabolizētāji, *extensive metabolisers* – EM) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Minētie piesardzības pasākumi izriet no riska CYP2D6 PM pacientiem un ir būtiski svarīgi, ja CYP2D6 stāvoklis nav zināms. Pacientiem ar CYP2D6 EM piesardzības pasākumi ir mazāk svarīgi. Ja pacientiem (piemēram, ar gēnu analīžu palīdzību) ir noteikts CYP2D6 stāvoklis vai arī ja

viņi jau iepriekš ir atzīti par EM, Ranexa ir jālieto piesardzīgi, ja viņiem ir vairāki no iepriekš minētajiem riska faktoriem.

QT intervāla pagarināšanās: Ranolazīns no devas atkarīgā veidā bloķē  $I_{Kr}$  un pagarina QTc intervālu. Populācijas analīze, izmantojot datus par pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, atklāja, ka koncentrācijas plazmā un QTc attiecības samazināšanās ir 2,4 msec uz 1000 ng/ml, kas apmēram atbilst 2 – 7 msec pieaugumam plazmas koncentrācijas intervālā, kāds rodas, lietojot 500 – 1000 mg ranolazīna divas reizes dienā. Tādēļ, ārstējot pacientus ar iedzimtu gara QT sindromu vai arī, ja šis sindroms ir konstatēts radiniekiem, ir jārīkojas piesardzīgi. Tāpat ir jārīkojas, ārstējot pacientus ar iegūtu QT intervāla pagarināšanos, kā arī pacientus, kas tiek ārstēti ar QTc intervālu ietekmējošām zālēm (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

#### Mijiedarbība ar citām zālēm:

Ja Ranexa lieto vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem, samazināsies tā efektivitāte. Ranexa nevajadzētu izmantot, ārstējot pacientus, kas lieto CYP3A4 inducētājus (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, asinszāli) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: Cilvēkam novecojot, nieru darbība pavājinās, tādēļ ranolazīna lietošanas laikā ir svarīgi regulāri pārbaudīt nieru darbību (skatīt 4.2., 4.3., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nātrijs: šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā ilgstošās darbības tabletē, t. i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Citu zāļu ietekme uz ranolazīnu

CYP3A4 vai P-gp inhibitori: Ranolazīns ir citohroma CYP3A4 substrāts. CYP3A4 inhibitori palielina ranolazīna koncentrāciju plazmā. Iespēja, ka zāļu lietotājam attīstīsies no devas atkarīgas nevēlamas blakusparādības (piemēram, slikta dūša, reibonis), var palielināties proporcionāli preparāta koncentrācijai plazmā. Vienlaicīgi ar ranolazīnu lietots ketokonazols (200 mg divas reizes dienā) 3,0 – 3,9 reizes palielināja ranolazīna AUC. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, HIV proteāzes inhibitoru, klaritromicīna, telitromicīna, nefazodona) kombinēšana ar ranolazīnu ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Arī greipfrūtu sula ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors.

Diltiazēms (180 – 360 mg vienu reizi dienā) ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, kas izraisa no devas atkarīgu ranolazīna koncentrāciju palielināšanos līdzsvara stāvoklī (1,5 – 2,4 reizes). Ja pacients tiek ārstēts ar diltiazēmu vai citiem mēreni spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu, flukonazolu), Ranexa devu ieteicams tīrīt uzmanīgi. Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ranolazīns ir P-gp substrāts. P-gp inhibitori (piemēram, ciklosporīns, verapamils) palielina ranolazīna koncentrāciju plazmā. Verapamils (120 mg trīs reizes dienā) 2,2 reizes palielina ranolazīna līdzsvara koncentrāciju. Ja pacients tiek ārstēts ar P-gp inhibitoriem, Ranexa devu ieteicams tīrīt uzmanīgi. Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 induktori: Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā) ranolazīna līdzsvara koncentrācijas samazina par apmēram 95%. Ranexa lietošanu nevajadzētu sākt cilvēkiem, kuri lieto CYP3A4 induktorus (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, asinszāli) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2D6 inhibitori: Ranolazīna metabolismā piedalās CYP2D6; tādēļ šī enzīma inhibitori var paaugstināt ranolazīna koncentrāciju plazmā. Lietojot 20 mg paroksetīna vienu reizi dienā – šis preparāts ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors - ranolazīna (1000 mg divas reizes dienā) līdzsvara koncentrācija plazmā palielinājās vidēji 1,2 reizes. Devu koriģēt nav nepieciešams. Lietojot 500 mg



divas reizes dienā vienlaikus ar spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, ranolazīna AUC var palielināties par apmēram 62%.

#### Ranolazīna ietekme uz citām zālēm

Ranolazīns ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs P-gp inhibitors un vājš CYP3A4 inhibitors, kas var palielināt P-gp vai CYP3A4 substrātu koncentrāciju plazmā. Var palielināties P-gp transportēto zāļu izkļiede audos.

Var būt jāpielāgo jutīgu CYP3A4 substrātu (piemēram, simvastatīna, lovastatīna) un CYP3A4 substrātu ar šauru terapeitisko spektru (piemēram, ciklosporīna, takrolīma, sirolīma, everolīma) deva, jo RANEXA var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Pieejamie dati ļauj secināt, ka ranolazīns ir vājš CYP2D6 inhibitors. Ranexa lietošana pa 750 mg divreiz dienā palielināja metoprolola koncentrāciju plazmā 1,8 reizes. Tāpēc vienlaicīgas Ranexa lietošanas gadījumā var pastiprināties metoprolola vai citu CYP2D6 substrātu (piemēram, propafenona un flekainīda, vai mazākā mērā triciklisko antidepresantu un antipsihotisko līdzekļu) iedarbība, un var būt nepieciešamas mazākas šo zāļu devas.

Spēja inhibēt CYP2B6 nav pētīta. Vienlaicīgi lietojot CYP2B6 substrātus (piemēram, bupropionu, efavirenu, ciklofosfamīdu), jāievēro piesardzība.

Digoksīns: Individīdiem, kuri Ranexa lietoja vienlaicīgi ar digoksīnu, digoksīna koncentrācija plazmā palielinājās vidēji 1,5 reizes. Tādēļ digoksīna līmenis plazmā ir jākontrolē, uzsākot Ranexa lietošanu un arī pārtraucot to.

Simvastatīns: Simvastatīna metabolisms un klīrenss ir stipri atkarīgs no CYP3A4. Ranexa 1000 mg divas reizes dienā palielināja simvastatīna laktona un simvastatīna skābes koncentrāciju plazmā aptuveni divas reizes. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ar lielu simvastatīna devu lietošanu bijusi saistīta rabdomiolīze, un arī pacientiem, kuri saņēmuši Ranexa un simvastatīnu, novēroti rabdomiolīzes gadījumi. Pacientiem, kuri lieto jebkādu Ranexa devu, samaziniet simvastatīna devu līdz 20 mg reizi dienā.

Atorvastatīns: Ranexa pa 1000 mg divas reizes dienā palielināja vienreiz dienā lietota 80 mg atorvastatīna C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi 1,4 un 1,3 reizes, kā arī mainīja atorvastatīna metabolītu C<sub>max</sub> un AUC par mazāk nekā 35%. Lietojot Ranexa, jāapsver atorvastatīna devas samazināšanas un atbilstošas klīniskas uzraudzības nepieciešamība.

Pacientiem, kuri lieto Ranexa, varētu apsvērt arī citu statīnu, ko metabolizē CYP3A4 (lovastatīna), devas samazināšanu.

Takrolīms, ciklosporīns, sirolīms, everolīms: pēc ranolazīna lietošanas pacientiem novērota palielināta takrolīma – CYP3A4 substrāta, koncentrācija plazmā. Vienlaikus lietojot Ranexa un takrolīmu, vēlams kontrolēt takrolīma līmeni asinīs un atbilstoši pielāgot tā devu. To ieteicams darīt arī ar citiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko spektru (piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu, everolīmu).

Organiskās katjonu transportvielas 2 (OCT2) transportētas zāles: pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri vienlaikus ar metformīnu (pa 1000 mg divreiz dienā) lietoja RANEXA pa 500 mg un 1000 mg, metformīna kopējais daudzums plazmā palielinājās attiecīgi 1,4 un 1,8 reizes. Citu OCT2 substrātu, piemēram, bet ne tikai pindolola un vareniklīna, lietošana var izraisīt līdzīgas pakāpes ietekmi.

Ir teorētiska iespēja, ka, lietojot ranolazīnu vienlaicīgi ar citām zālēm, kas pagarina QTc intervālu, var veidoties farmakodinamiskā mijiedarbība un palielināties kambaru aritmijas risks. Šādas zāles ir, piemēram, atsevišķi prehistamīna līdzekļi (piemēram, terfenadīns, astemizols, mizolastīns), noteikti antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, dizopiramīds, prokainamīds), eritromicīns un tricikliskie antidepresanti (piemēram, imipramīns, doksepīns, amitriptilīns).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība: dati par ranolazīna lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz embriju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Ranexa grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti: nav zināms, vai ranolazīns izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par žurkām liecina, ka ranolazīns izdalās pienā (detalizētu informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Ranexa nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte: dzīvniekiem reprodukcijas pētījumi neliecināja par kādu nevēlamu ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ranolazīna ietekme uz cilvēka auglību nav zināma.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par Ranexa, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ranexa var izraisīt reiboni, apmīglotu redzi, diplopiju, apjukuma stāvokli, koordinācijas traucējumus un halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Ranexa lietojošajiem pacientiem konstatētās nevēlamās blakusparādības parasti ir vieglas vai vidēji smagas un nereti attīstās terapijas pirmo 2 nedēļu laikā. Šie fakti tika konstatēti, īstenojot 3. fāzes klīniskās attīstības programmu, kurā piedalījās kopumā 1030 hroniskas stenokardijas slimnieku, kuri tika ārstēti ar Ranexa.

Ar zāļu lietošanu vismaz iespējami saistītās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas, ņemot vērā orgānu sistēmu, grupu un absolūto sastopamību. Blakusparādības ir definētas kā ļoti bieži sastopamas ( $\geq 1/10$ ), bieži sastopamas ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), retāk sastopamas ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) un ļoti retas ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Vielmaiņas un uztures traucējumi

*Retāk*: anoreksija, samazināta ēstgriba, dehidratācija.

*Reti*: hiponatriēmija.

##### Psihiskie traucējumi

*Retāk*: trauksme, bezmiegs, apjukums, halucinācijas.

*Reti*: dezorientācija.

##### Nervu sistēmas traucējumi

*Bieži*: reibonis, galvassāpes

*Retāk*: letarģija, ģībonis, hipoestēzija, miegainība, trīce, ortostatiskais reibonis, parestēzija.

*Reti*: amnēzija, nomākta apziņa, samaņas zudums, koordinācijas traucējumi, gaitas traucējumi parosmija.

*Nav zināms*: miokloniski krampji.

##### Acu bojājumi

*Retāk*: aizmīglota redze, redzes traucējumi, diplopija.

##### Ausu un labirinta bojājumi

*Retāk*: vertigo, troksnis ausīs

*Reti*: dzirdes pavājināšanās.

##### Asinsvadu sistēmas traucējumi

*Retāk:* karstuma viļņi, hipotensija.

*Reti:* perifēriska saļšanas sajūta, ortostatiska hipotensija.

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

*Retāk:* elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana.

*Reti:* saspringta sajūta rīklē.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

*Bieži:* aizcietējums, vemšana, slikta dūša.

*Retāk:* sāpes vēderā, sausums mutē, dispepsija, vēdera uzpūšanās, nepatīkamas sajūtas kuņģī.

*Reti:* pankreatīts, erozīvs duodenīts, mutes dobuma hipoestēzija.

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

*Retāk:* nieze, pastiprināta svīšana.

*Reti:* angioieirotika tūska, alerģisks dermatīts, nātrene, auksti sviedri, izsitumi.

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

*Retāk:* sāpes locekļos, muskuļu krampji, locītavu pietūkums, muskuļu vājums.

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

*Retāk:* dizūrija, hematūrija, hromatūrija.

*Reti:* akūta nieru mazspēja, urīna aizture.

#### Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

*Reti:* erektilā disfunkcija.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

*Bieži:* astēnija.

*Retāk:* nespēks, perifēriska tūska.

#### Izmeklējumi

*Retāk:* paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, pagarināts QT koriģētais intervāls, palielināts trombocītu vai leikocītu skaits, samazināta ķermeņa masa.

*Reti:* paaugstināts aknu enzīmu līmenis

MERLIN-TIMI 36 pētījumā blakusparādību spektrs bija kopumā līdzīgs. Šajā ilgtermiņa pētījumā ar placebo un ranolazīnu ārstētiem pacientiem ziņots arī par akūtu nieru mazspēju ar sastopamību, mazāku nekā 1%. Pētījumi par pacientiem ar lielāku nevēlamo blakusparādību risku, kuri lietoja citas zāles stenokardijas ārstēšanai, piemēram, diabēta slimniekiem, pacientiem ar I un II pakāpes sirds mazspēju vai kādu obstruktīvu elpceļu slimību, apstiprināja, ka šie stāvokļi nav saistīti ar klīniski nozīmīgu nevēlamo blakusparādību sastopamības palielināšanos.

RIVER-PCI pētījumā, kurā pacienti ar nepilnīgu revaskularizāciju pēc PKI lietoja ranolazīnu divas reizes dienā līdz 1000 mg devā vai placebo aptuveni 70 nedēļas, ar ranolazīnu ārstētiem pacientiem blakusparādības novērotas biežāk (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā pētījumā ranolazīna grupā biežāk ziņoja par sastrēguma sirds mazspēju (2,2%, salīdzinot ar 1,0% placebo grupā). Arī tranzitoras išēmijas lēkmes ar 1000 mg ranolazīna divas reizes dienā ārstētiem pacientiem radās biežāk nekā placebo lietotājiem (attiecīgi 1,0%, salīdzinot ar 0,2%), taču insultu biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs (ranolazīna grupā 1,7%, salīdzinot ar placebo grupu – 1,5%).

Gados vecāki cilvēki, kā arī cilvēki ar nieru darbības traucējumiem un mazu ķermeņa masu: kopumā nevēlamas blakusparādības biežāk tika konstatētas gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tomēr šajās apakšgrupās konstatētās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas zāļu lietotājiem kopumā. No visbiežāk minētajām Ranexa blakusparādībām gados vecākiem cilvēkiem ( $\geq 75$  gadiem) biežāk (placebo koriģēts biežums) nekā zāļu lietotājiem, kuri bija par viņiem jaunāki ( $< 75$  gadi), tika konstatētas šādas blakusparādības: aizcietējums (8% pret 5%), slikta dūša (6% pret 3%), hipotensija (5% pret 1%) un vemšana (4% pret 1%).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30 - 80$  ml/min), salīdzinot ar zāļu lietotājiem, kuru nieres darbojās normāli (kreatinīna klīrenss  $> 80$  ml/min), visbiežāk tika konstatētas šādas blakusparādības (placebo koriģēts biežums): aizcietējums (8% pret 4%), reibonis (7% pret 5%) un slikta dūša (4% pret 2%).

Kopumā pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg) konstatētās blakusparādības un to sastopamība atbilda zāļu lietotājiem ar lielāku ķermeņa masu ( $> 60$  kg) konstatētajam; tomēr, koriģējot biežumu pēc placebo, zāļu lietotājiem ar mazu ķermeņa masu biežāk nekā zāļu lietotājiem ar lielāku ķermeņa masu tika konstatētas šādas blakusparādības: Slikta dūša (14% pret 2%), vemšana (6% pret 1%) un hipotensija (4% pret 2%).

Laboratoriskās atrades: Veseliem indivīdiem un pacientiem, kuri tika ārstēti ar Ranexa, tika konstatēta neliela, klīniski nenozīmīga, atgriezeniska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Šie rezultāti nebija saistīti ar nieru toksicitāti. Pētījums par veselu brīvprātīgo nieru darbību atklāja kreatinīna klīrensa samazināšanos, nemainoties glomerulārās filtrācijas ātrumam, kas liecina par kreatinīna sekrēcijas inhibīciju nieru kanāliņos.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pētījumā par lielu perorāli ievadītu devu panesamību stenokardijas slimniekiem reiboņa, sliktas dūšas un vemšanas sastopamība palielinājās atkarībā no devas. Papildus šīm nevēlamajām blakusparādībām intravenozas pārdozēšanas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēta redzes dubultošanās, letarģija un ģībonis. Pārdozēšanas gadījumā pacienta stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē, bet ārstēšanai ir jābūt simptomātiskai un atbalstu sniedzošai.

Apmēram 62% ranolazīna saistās ar plazmas proteīniem, tāpēc pilnīga izvadīšana, izmantojot hemodialīzi, nav iespējama.

Pēc reģistrācijas uzraudzības periodā saņemti ziņojumi par tīšu izolētu Ranexa pārdozēšanu vai šo zāļu pārdozēšanu kombinācijā ar citām zālēm ar letālu iznākumu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi sirds līdzekļi, ATĶ kods: C01EB18

Darbības mehānisms: Ranolazīna darbības mehānisms būtībā nav zināms. Ranolazīns darbojas antiangināli, iespējams, inhibējot vēlino nātrija plūsmu sirds šūnās. Tas samazina nātrija uzkrāšanos šūnās un līdz ar to arī intracelulāro kalcija pārslodzi. Ranolazīns, samazinot vēlino nātrija plūsmu, acīm redzot samazina šo jonu intracelulāro disbalansu išēmijas laikā. Samazinoties pārmērīgam kalcija daudzumam šūnā, vajadzētu uzlaboties miokarda atslābumam un līdz ar to arī samazināties kreisā kambara diastoliskajam stūvumam. Par ranolazīna spēju inhibēt vēlino nātrija plūsmu liecina būtiska QTc intervāla saīsināšanās, kā arī lielāks atslābums diastolē, kas tika konstatēts atklātā pētījumā, apsekojot 5 pacientus ar gara QT sindromu (LQT3 ar SCN5A  $\Delta$ KPQ gēna mutāciju).

Šīs izpausmes nav atkarīgas no sirds darbības ātruma, asinsspiediena pārmaiņām vai arī no vazodilatācijas.

#### Farmakodinamiskie efekti

**Hemodinamiskie efekti:** Minimāla vidējā sirdsdarbības ātruma palēnināšanās (< 2 sitieniem minūtē), kā arī vidējā sistoliskā asinsspiediena pazemināšanās (< 3 mm Hg) tika konstatēta pacientiem, kuri kontrolētos pētījumos ranolazīnu bija saņēmuši vai nu monoterapijā, vai arī kombinācijā ar citiem antiangināliem līdzekļiem.

**Elektrokardiogrāfiskā ietekme:** Ar Ranexa ārstētiem pacientiem tika konstatēta no devas un koncentrācijas plazmā atkarīga QTc intervāla pagarināšanās (apmēram 6 msec, lietojot 1000 mg divas reizes dienā), T zoba amplitūdas samazināšanās, kā arī dažos gadījumos - robaini T zobi. Šī ranolazīna iedarbība uz virsmas elektrokardiogrammu tiek skaidrota ar strauji līdzsvarojošās kālija plūsmas inhibīciju - šī plūsmas inhibīcija pāldzina kambaru darbības potenciālu, un tāpat svarīga ir vēlīnās nātrija plūsmas inhibīcija, kas saīsina kambaru darbības potenciālu. Populācijas analīze, kurā tika apvienoti dati par 1308 pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, uzrādīja QTc pagarināšanos vidēji no sākotnējā stāvokļa par 2,4 msec uz katrēm 1000 ng/ml ranolazīna koncentrācijas plazmā. Šie dati atbilst tiem, kas tika iegūti klīniskajos pamatpētījumos, kuru dalībnieki saņēma 500 un 750 mg divas reizes dienā, un vidējās sākotnējā QTcF (*Fridericia* labojums) pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa – bija attiecīgi 1,9 un 4,9 msec. Līkne ir stāvāka pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem.

Lielā pētījumā (MERLIN-TIMI 36), kurā tika iekļauts 6560 pacientu ar NS/MIBSTP AKS, netika konstatēta atšķirība starp Ranexa un placebo ietekmi uz mirstību, neatkarīgi no cēloņa (ranolazīna: placebo relatīvais risks – 0,99), pēkšņas kardiālas nāves (ranolazīna: placebo relatīvais risks - 0,87) vai simptomātisku dokumentēto aritmiju biežumu (3,0% pret 3,1%).

Proaritmisks efekts 7 dienu ilgas Holtera monitorēšanas laikā, kas tika īstenota MERLIN-TIMI 36 pētījumā, 3162 ar Ranexa ārstētajiem pacientiem netika konstatēts. Ar Ranexa ārstētiem pacientiem aritmijas tika konstatētas daudz retāk (80%) nekā placebo lietotājiem (87%), un šie dati attiecas arī uz kambaru tahikardiju  $\geq 8$  sitieni (5% pret 8%).

**Klīniskā efektivitāte un lietošanas drošums:** Klīniskos pētījumos ir pierādīta Ranexa efektivitāte un drošība, ārstējot pacientus ar hronisku stenokardiju, kuri šīs zāles lieto vai nu monoterapijā, vai arī kopā ar citiem antiangināliem līdzekļiem, ja ieguvums no tiem bija nepietiekams.

Pamatpētījumā CARISA Ranexa tika pievienots atenolola (50 mg vienu reizi dienā), amlodipīna (5 mg vienu reizi dienā) vai diltiazēma (180 mg vienu reizi dienā) terapijai. Astoņi simti divdesmit trīs pacienti (23% sieviešu) tika pēc nejaušības principa iedalīti grupās, lai 12 nedēļas saņemtu Ranexa 750 mg divas reizes dienā, 1000 mg divas reizes dienā vai placebo. Abas pētījumā izmantotās Ranexa devas daudz labāk par placebo palielināja fiziskās slodzes izturības laiku pie minimālās koncentrācijas plazmā pēc 12 nedēļām, ja preparātu izmantoja par papildlīdzekli lietotām zālēm. Tomēr fiziskās slodzes laiks abu devu lietošanas gadījumā bija vienāds (24 sekundes, salīdzinot ar placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa, salīdzinot ar placebo, ļāva būtiski samazināt stenokardijas lēkmju skaitu nedēļā, kā arī īslaicīgas darbības nitroglicerīna patēriņu. Zāļu lietošanas laikā tolerance pret ranolazīnu neveidojās, un pēkšņi pārtraucot lietošanu, stenokardijas lēkmju skaita palielināšanās netika konstatēta. Lietojot 1000 mg divas reizes dienā, fiziskās slodzes laiks sievietēm palielinājās par aptuveni 33%, salīdzinot ar vīriešiem novēroto uzlabošanu. Tomēr stenokardijas lēkmju biežums, kā arī nitroglicerīna patēriņš sievietēm un vīriešiem samazinājās vienādi. Ņemot vērā no devas atkarīgās blakusparādības un līdzīgo efektivitāti, lietojot 750 un 1000 mg divreiz dienā, maksimālā ieteicamā deva ir 750 mg divreiz dienā.

Otrā pētījumā, ERICA, Ranexa tika pievienots 10 mg amlodipīna vienu reizi dienā – tā ir maksimālā reģistrētā deva. Pieci simti sešdesmit pieci pacienti tika pēc nejaušības principa iedalīti grupās, lai vienu nedēļu saņemtu Ranexa sākuma devu (500 mg divas reizes dienā) vai placebo, bet pēc tam 6 nedēļas 1000 mg Ranexa divas reizes dienā vai placebo papildus 10 mg amlodipīna vienu reizi dienā. 45% no pētījuma dalībnieku saņēma arī ilgstošas darbības nitrātus. Ranexa, salīdzinot ar placebo, ļāva būtiski samazināt stenokardijas lēkmju skaitu nedēļā ( $p = 0,028$ ), kā arī īslaicīgas darbības nitroglicerīna patēriņu ( $p = 0,014$ ). Stenokardijas lēkmju vidējais skaits un nitroglicerīna tablešu patēriņš samazinājās vidēji par vienu nedēļā.

Galvenajā devas noteikšanas pētījumā, MARISA, ranolazīns tika lietots monoterapijā. Simtu deviņdesmit viens pacients tika pēc nejaušības principa iedalīts, lai krusteniskajā pētījumā saņemtu Ranexa 500 mg divas reizes dienā, 1000 mg divas reizes dienā, 1500 mg divas reizes dienā, kā arī atbilstošu placebo – katru 1 nedēļu. Ranexa daudz vairāk par placebo palielināja fiziskās slodzes laiku, laiku līdz slodzes stenokardijai, kā arī laiku līdz ST segmenta depresijai par 1 mm. Tas tika konstatēts visām lietotām devām un rezultāta spēks bija atkarīgs no lietotās devas. Slodzes izturības laika uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīga visām trim ranolazīna devām no – 24 sekundēm, lietojot 500 mg divreiz dienā, līdz 46 sekundēm, lietojot 1500 mg divreiz dienā, kas liecina par atbildes reakcijas atkarību no devas. Šajā pētījumā fiziskās slodzes laiks visgarākais bija 1500 mg grupā; tomēr blakusparādību biežums palielinājās neproporcionāli, un 1500 mg devas pētījumi tika pārtraukti.

Lielā rezultātu pētījumā (MERLIN-TIMI 36) 6560 pacientiem ar NS/MIBSTP AKS pievienojot Ranexa standarta medikamentozai terapijai (ieskaitot beta blokatorus, kalcija kanālu blokatorus, nitrātus, trombocītu pretsalipšanas līdzekļus, lipīdu līmeni pazeminošas zāles un AKE inhibitorus), visu cēloņu mirstības (relatīvais risks, salīdzinot ranolazīnu un placebo, ir 0,99), pēkšņas kardiālas nāves (relatīvais risks, salīdzinot ranolazīnu ar placebo, ir 0,87) riska vai simptomātiskas dokumentētas aritmijas biežuma (3,0% pret 3,1%) atšķirības starp Ranexa un placebo nekonstatēja. Apmēram pusei MERLIN-TIMI 36 iekļauto pacientu iepriekš bija konstatēta stenokardija. Rezultāti liecināja, ka ar ranolazīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem ( $p = 0,002$ ), slodzes izturības laiks bija par 31 sekundi ilgāks. Sietlas stenokardijas anketa liecināja par nozīmīgu ietekmi uz vairākiem raksturlielumiem, to vidū stenokardijas biežumu ( $p < 0,001$ ), salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos iekļautais ne-eiropēdās rases pārstāvju daudzums nebija liels; tāpēc nav iespējams izdarīt secinājumus par zāļu iedarbību un lietošanas drošumu šīs rases pārstāvjiem.

3. fāzes, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, notikumu ierosinātā pētījumā (RIVER-PCI) 2604 pacientiem vecumā  $\geq 18$  gadiem ar hronisku stenokardiju anamnēzē un nepilnīgu revaskularizāciju pēc perkutānas koronāras iejaukšanās (PKI) deva tika pakāpeniski palielināta līdz 1000 mg divas reizes dienā (deva nav apstiprināta pašreiz spēkā esošajā zāļu aprakstā). Saliktais primārais mērķa kritērijs (laiks līdz pirmajam išēmijas ierosinātas revaskularizācijas vai išēmijas ierosinātas hospitalizācijas gadījumam bez revaskularizācijas) ranolazīna grupā nozīmīgi nemainījās (26,2%), salīdzinot ar placebo grupu (28,3%), riska attiecība 0,95, 95% TI 0,82-1,10  $p = 0,48$ . Visu cēloņu izraisītas mirstības, KV nāves vai būtisku nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiovascular events; MACE*) un hospitalizācijas risks sirds mazspējas dēļ vispārējā populācijā ārstēšanas grupās bija līdzīgs, taču pacientiem  $\geq 75$  gadu vecumā, kas ārstēti ar ranolazīnu, par MACE ziņoja biežāk nekā ar placebo ārstētajiem (attiecīgi 17,0%, salīdzinot ar 11,3%), turklāt skaitliski visu cēloņu izraisīta mirstība pacientiem  $\geq 75$  gadu vecumā palielinājās (9,2%, salīdzinot ar 5,1%,  $p = 0,074$ ).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot Ranexa perorāli, maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) parasti tiek sasniegta pēc 2 – 6 stundām. Stabils stāvoklis, ja zāles lieto divas reizes dienā, parasti tiek sasniegts 3 dienu laikā.

Uzsūkšanās: Ar tūlītējās iedarbības tabletēm perorāli lietota ranolazīna vidējā absolūtā bioloģiskā pieejamība bija 35 – 50% ar lielām individuālām atšķirībām. Ranexa iedarbība palielinās vairāk nekā proporcionāli devai. Palielinot devu no 500 mg līdz 1000 mg divreiz dienā, līdzsvara AUC palielinājās 2,5 – 3 reizes. Farmakokinētiskā pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot 500 mg divas reizes dienā,  $C_{max}$  stabilā stāvoklī bija vidēji apmēram 1770 (SN 1040) ng/ml, bet  $AUC_{0-12}$  stabilā stāvoklī bija vidēji 13 700 (SN 8290) ng x h/ml. Pārtika neietekmē ranolazīna absorbcijas ātrumu un apjomu.

Izkliede: Apmēram 62% ranolazīna saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt alfa-1 skābo glikoproteīnu un nedaudz arī ar albumīnu. Vidējais izkļedes tilpums stabilā stāvoklī ( $V_{ss}$ ) ir apmēram 180 l.

Eliminācija: Ranolazīns galvenokārt tiek eliminēts metabolisma gaitā. Mazāk nekā 5% devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu un izkārnījumiem. Veseliem indivīdiem, kuri saņēma 500 mg [ $^{14}\text{C}$ ] ranolazīna perorāli, 73% radioaktivitātes tika konstatēti urīnā, bet 25% - izkārnījumos.

Ranolazīna klīrenss ir atkarīgs no devas; tas samazinās, palielinoties devai. Eliminācijas pusperiods pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 2 – 3 stundas. Perorāli ievadīta ranolazīna terminālais pusperiods stabilā stāvoklī no absorbcijas atkarīgā eliminācijas ātruma dēļ ir apmēram 7 stundas.

Biotransformācija: Ranolazīns tiek metabolizēts strauji un plaši. Veseliem jauniem pieaugušajiem, kuri saņēma vienreizēju 500 mg [ $^{14}\text{C}$ ] ranolazīna devu perorāli, ranolazīns veidoja apmēram 13% plazmā konstatētās radioaktivitātes. Liels metabolītu skaits tika konstatēts cilvēka plazmā (47 metabolīti), urīnā (> 100 metabolītu) un izkārnījumos (25 metabolīti). Tika identificēti 14 primārie ceļi, no kuriem vissvarīgākie bija O-demetilācija un N-dealkilācija. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēku aknu mikrosomas, atklāja, ka ranolazīnu metabolizē galvenokārt CYP3A4, kā arī CYP2D6. Lietojot 500 mg divas reizes dienā indivīdiem, kuriem trūka aktīva CYP2D6 (vāji metabolizētāji, PM), AUC bija par 62% lielāks nekā indivīdiem ar aktīvu CYP2D6 (plaši metabolizētāji, EM). Atbilstoši atšķirība, lietojot 1000 mg divas reizes dienā, bija 25%.

#### Īpašas pacientu grupas

Dažādu faktoru ietekme uz ranolazīna farmakokinētiku tika vērtēta populācijas farmakokinētikas pētījumā, kurā tika apsekoti 928 stenokardijas slimnieki un veseli indivīdi.

Dzimuma nozīme: Dzimumam klīniski būtiskas ietekmes uz farmakokinētiskajiem parametriem nav.

Gados vecāki pacienti: Vecumam kā tādām nav klīniski būtiskas ietekmes uz farmakokinētiskajiem parametriem. Tomēr ranolazīns uz gados vecākiem cilvēkiem var iedarboties spēcīgāk, jo vecuma dēļ pavājinās nieru darbība.

Kermeņa masa: Zāles uz 40 kg smagiem indivīdiem iedarbojās apmēram 1,4 reizes spēcīgāk nekā uz indivīdiem, kuru ķermeņa masa bija 70 kg.

SSM: NYHA III un IV klases SSM gadījumā tika konstatēta apmēram 1,3 reizes augstāka koncentrācija plazmā.

Nieru darbības traucējumi: Pētījumā par nieru darbības ietekmi uz ranolazīna farmakokinētiku indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ranolazīna AUC bija vidēji 1,7 – 2 reizes lielāks nekā zāļu lietotājiem ar normālu nieru darbību. Dažādu indivīdu ar nieru darbības traucējumiem individuālie AUC izteikti atšķīrās. Metabolītu AUC palielinās apgriezti proporcionāli nieru darbības intensitātei. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem viena farmakoloģiski aktīva ranolazīna metabolīta AUC palielinājās 5 reizes.

Analizējot populācijas farmakokinētiku, tika konstatēts, ka ranolazīna iedarbība uz indivīdiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 40 ml/min) palielinājās 1,2 reizes. Ranolazīna iedarbība indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 10 – 30 ml/min) palielinājās 1,3 – 1,8 reizes.

Dialīzes ietekme uz ranolazīna farmakokinētiku nav izvērtēta.

Aknu darbības traucējumi: Ranolazīna farmakokinētika tika vērtēta, apsekojot pacientus ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ranolazīna AUC nemainījās,

taču pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās 1,8 reizes. QT pagarināšanās šādiem pacientiem bija daudz vairāk izteikta.

Pediatriskā populācija: ranolazīna farmakokinētika bērnu (< 18 gadiem) organismā nav pētīta.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klīniskajos pētījumos nenovērotas blakusparādības, kas tika atklātas dzīvniekiem, kuri saņēma zāļu klīniskai iedarbībai atbilstošas devas, bija šādas: ranolazīna izraisīti krampji, kā arī palielināta žurku un suņu mirstība, ja zāļu koncentrācija plazmā bija apmēram 3 reizes lielāka nekā iespējams sasniegt, lietojot maksimālo ieteikto klīnisko devu.

Pētījumi par hronisku toksicitāti žurkām atklāja, ka zāļu devas, kuru iedarbība nedaudz pārsniedza klīniskajā praksē lietoto devu iedarbību, ir saistāmas ar izmaiņām virsnieru dziedzeros. Šīs izpausmes ir skaidrojamas ar paaugstinātu holesterīna līmeni plazmā. Analogiskas izmaiņas cilvēku organismā netika konstatētas. Ietekme uz virsnieru-garozas asi cilvēkiem netika konstatēta.

Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos, kuros peles saņēma ranolazīnu 50 mg/kg dienā (150 mg/m<sup>2</sup> dienā), bet žurkas - 150 mg/kg dienā (900 mg/m<sup>2</sup> dienā), būtisks jebkāda veida audzēju sastopamības pieaugums netika konstatēts. Šīs devas atbilst attiecīgi 0,1 un 0,8 reizes lielākām devām nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva, tas ir 2 gramiem, nosakot pēc mg/m<sup>2</sup>, un ir šo sugu maksimālās panesamās devas.

Ranolazīna iekšķīgai lietošanai, kas radīja attiecīgi 3,6 un 6,6 reizes lielāku kopējo iedarbību (AUC) nekā cilvēkam paredzamā, nebija nekādas ietekmes uz žurku tēviņu un mātīšu auglību.

Embriofetālās toksicitātes pētījumi veikti žurkām un trušiem: trušu augļiem netika konstatēta nekāda ietekme, kad mātes tika pakļautas tādai ranolazīna koncentrācijai plazmā (AUC), kas ir līdzīga paredzamajai koncentrācijai cilvēkam. Žurkām nenovēroja ietekmi uz augli, kad mātītes tika pakļautas 2 reizes augstākai koncentrācijai (AUC) nekā paredzamā koncentrācija cilvēkam, savukārt, pakļaujot mātītes 7,5 reizes augstākai koncentrācijas nekā sasniegts cilvēkam, novēroja samazinātu augļa masu un samazinātu pārkaulošanos. Mazuļu postnatālo mirstību nekonstatēja, kad kopējā iedarbība barojošām mātītēm 1,3 reizes pārsniedza cilvēkam paredzamo, taču tad, kad kopējā iedarbība bija 3 reizes lielāka, žurkām konstatēja postnatālu mirstību vienlaikus ar ranolazīna izdalīšanās pazīmēm pienā. Ja kopējās iedarbības līmenis līdzinājās cilvēkam novērotajam, jaundzimušām žurkām nevēlamas blakusparādības nenovēroja.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Visu ranolazīna ilgstošās darbības tablešu palīgvielas:

Karnaubas vasks  
Hipromeloze  
Magnija stearāts  
Metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1)  
Mikrokristāliskā celuloze  
Nātrija hidroksīds  
Titāna dioksīds

500 mg tablešu papildus palīgvielas:

Makrogols  
Polivinilspirts, daļēji hidrolizēts  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Talks



## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Blisteru iepakojums: 5 gadi

Pudeles iepakojums: 4 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH/alumīnija blisteri ar 15 vai 20 tabletēm katrā blisterī. Katrā kārbīnā ir 2, 3 vai 5 blisteri (30, 60 vai 100 tablešu) vai vienā ABPE pudelē ir 60 tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburga

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/462/003 60 tablešu blisteriepakojumā

EU/1/08/462/004 60 tablešu pudelē

EU/1/08/462/009 30 tablešu blisteriepakojumā

EU/1/08/462/010 100 tablešu blisteriepakojumā

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 9. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 6. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ranexa 750 mg ilgstošās darbības tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 750 mg ranolazīna (ranolazine).

Palīgvielas: Katra tablete satur 0,04 mg azokrāsvielas E102 un 12,0 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Bāli zaļa ovāla tablete, kuras vienā pusē ir iegrāvēts 750.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ranexa ir indicēts kā papildlīdzeklis pieaugušu stenokardijas slimnieku simptomātiskai ārstēšanai, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar pirmās rindas antiangināliem līdzekļiem vai kas nepanes šos līdzekļus (piemēram, beta-blokatorus un/vai kalcija antagonistus).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ranexa ir pieejams 375 mg, 500 mg, un 750 mg ilgstošās darbības tabletēs.

Pieaugušie: Ranexa ieteicamā sākumdeva ir 375 mg divas reizes dienā. Pēc 2 – 4 nedēļām deva ir pakāpeniski jāpalielina līdz 500 mg divas reizes dienā, un, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, jāturpina palielināt līdz ieteicamai maksimālai devai 750 mg divas reizes dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacientam rodas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības (piemēram, reibonis, slikta dūša vai vemšana), Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina līdz 500 mg vai 375 mg divas reizes dienā. Ja simptomi pēc devas samazināšanas neizzūd, terapija ir jāpārtrauc.

Vienlaicīga CYP3A4 un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru lietošana: Ja pacients tiek ārstēts ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, diltiazēmu, flukonazolu, eritromicīnu) vai P-gp inhibitoriem (piemēram, verapamilu, ciklosporīnu), ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: Ja pacientam ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min), ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Ranexa ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi: Ja pacientam ir viegli aknu darbības traucējumi, ieteicama uzmanīga devas titrēšana (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ranexa ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki: Gados vecākiem pacientiem deva ir jāpalielina piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ranolazīns uz gados vecāku cilvēku organismu var iedarboties spēcīgāk, jo novecojot pavājinās nieru darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nevēlamas blakusparādības gados vecākiem cilvēkiem tika konstatētas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Maza ķermeņa masa: Nevēlamas blakusparādības tika biežāk konstatētas pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg). Ja pacienta ķermeņa masa nav liela, deva ir jāpalielina piesardzīgi (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM): Ja pacientam ir vidēji vai smaga SSM (NYHA III–IV klase), deva jāitirē piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Pediatriskā populācija*

Ranexa lietošanas drošums un efektivitāte par 18 gadiem jaunākiem bērniem nav apstiprināta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Ranexa tabletes ir jānorij nesasmalcinātā veidā, tās nesaberžot, nesalaužot un nesakošļājot. Tās var lietot gan kopā ar uzturu, gan arī ēšanas starplaikos.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Smagi nieru darbības traucējumi (kreatīna klīrenss  $< 30$  ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaikus lietoti spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, itrakonazols, ketokonazols, vorikonazols, posakonazols, HIV proteāzes inhibitori, klaritromicīns, telitromicīns, nefazodons) (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietoti Ia klases (piemēram, hinidīns) vai III klases (piemēram, dofetilīds, sotalols) antiaritmiskie līdzekļi, izņemot amiodaronu.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Parakstot ranolazīnu vai arī pakāpeniski paaugstinot tā devu, pacientiem, kuriem iespējama pastiprināta iedarbība, jāievēro piesardzība. Tas jāņem vērā šādos gadījumos:

- vienlaikus lietojot vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu);
- vienlaikus lietojot P-gp inhibitorus (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu);
- vieglu aknu darbības traucējumu gadījumā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu);
- vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatīna klīrenss  $30 - 80$  ml/min) (skatīt 4.2., 4.8., un 5.2. apakšpunktu);
- gados vecākiem cilvēkiem (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu);
- pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg) (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu);
- pacientiem ar vidēji vai smagu SSM (NYHA III–IV klase) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Zāļu iedarbība pacientiem ar šo faktoru kombināciju, visticamāk, pastiprināsies. Var rasties no devas atkarīgas blakusparādības. Ja Ranexa izmantos, ārstējot pacientus ar vairākiem šādiem faktoriem, nevēlamās parādības ir jākontrolē bieži, deva ir jāsamazina un, ja nepieciešams, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Pastiprinātas iedarbības risks, kas veicina nevēlamas blakusparādības, šajās īpašajās apakšgrupās ir lielāks pacientiem, kuriem trūkst aktīva CYP2D6 (vāji metabolizētāji, *poor metabolisers* – PM), nekā indivīdiem ar aktīvu CYP2D6 (plaši metabolizētāji, *extensive metabolisers* – EM) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Minētie piesardzības pasākumi izriet no riska CYP2D6 PM pacientiem un ir būtiski svarīgi, ja CYP2D6 stāvoklis nav zināms. Pacientiem ar CYP2D6 EM piesardzības pasākumi ir mazāk svarīgi. Ja pacientiem (piemēram, ar gēnu analīžu palīdzību) ir noteikts CYP2D6 stāvoklis vai arī ja

viņi jau iepriekš ir atzīti par EM, Ranexa ir jālieto piesardzīgi, ja viņiem ir vairāki no iepriekš minētajiem riska faktoriem.

QT intervāla pagarināšanās: Ranolazīns no devas atkarīgā veidā bloķē  $I_{Kr}$  un pagarina QTc intervālu. Populācijas analīze, izmantojot datus par pacientiem un veselīgiem brīvprātīgajiem, atklāja, ka koncentrācijas plazmā un QTc attiecības samazināšanās ir 2,4 msec uz 1000 ng/ml, kas apmēram atbilst 2 – 7 msec pieaugumam plazmas koncentrācijas intervālā, kāds rodas, lietojot 500 – 1000 mg ranolazīna divas reizes dienā. Tādēļ, ārstējot pacientus ar iedzimtu gara QT sindromu vai arī, ja šis sindroms ir konstatēts radiniekiem, ir jārīkojas piesardzīgi. Tāpat ir jārīkojas, ārstējot pacientus ar iegūtu QT intervāla pagarināšanos, kā arī pacientus, kas tiek ārstēti ar QTc intervālu ietekmējošām zālēm (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm: Ja Ranexa lieto vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem, samazināsies tā efektivitāte. Ranexa nevajadzētu izmantot, ārstējot pacientus, kuri lieto CYP3A4 induktorus (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, asinszāli) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: Cilvēkam novecojot, nieru darbība pavājinās, tādēļ ranolazīna lietošanas laikā ir svarīgi regulāri pārbaudīt nieru darbību (skatīt 4.2., 4.3., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Laktoze: Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Azokrāsviela E102: šīs zāles satur azokrāsvielu E102, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Nātrijs: šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā ilgstošās darbības tabletē, t. i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Citu zāļu ietekme uz ranolazīnu

CYP3A4 vai P-gp inhibitori: Ranolazīns ir citohroma CYP3A4 substrāts. CYP3A4 inhibitori palielina ranolazīna koncentrāciju plazmā. Iespēja, ka zāļu lietotājam attīstīsies no devas atkarīgas nevēlamas blakusparādības (piemēram, slikta dūša, reibonis), var palielināties proporcionāli preparāta koncentrācijai plazmā. Vienlaicīgi ar ranolazīnu lietots ketokonazols (200 mg divas reizes dienā) 3,0 – 3,9 reizes palielināja ranolazīna AUC. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, HIV proteāzes inhibitoru, klaritromicīna, telitromicīna, nefazodona) kombinēšana ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Arī greipfrūtu sula ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors.

Diltiazēms (180 – 360 mg vienu reizi dienā) ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, kas izraisa no devas atkarīgu ranolazīna koncentrāciju palielināšanos līdzsvara stāvoklī (1,5 – 2,4 reizes). Ja pacients tiek ārstēts ar diltiazēmu vai citiem mēreni spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu, flukonazolu), Ranexa devu ieteicams titrēt uzmanīgi. Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ranolazīns ir P-gp substrāts. P-gp inhibitori (piemēram, ciklosporīns, verapamils) palielina ranolazīna koncentrāciju plazmā. Verapamils (120 mg trīs reizes dienā) 2,2 reizes palielina ranolazīna līdzsvara koncentrāciju. Ja pacients tiek ārstēts ar P-gp inhibitoriem, Ranexa devu ieteicams titrēt uzmanīgi. Ranexa deva var būt pakāpeniski jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 induktori: Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā) ranolazīna līdzsvara koncentrācijas samazina par apmēram 95%. Ranexa lietošanu nevajadzētu sākt cilvēkiem, kuri lieto CYP3A4 induktorus (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, asinszāli) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP2D6 inhibitori: Ranolazīna metabolismā piedalās CYP2D6; tādēļ šī enzīma inhibitori var paaugstināt ranolazīna koncentrāciju plazmā. Lietojot 20 mg paroksetīna vienu reizi dienā – šis preparāts ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors - ranolazīna (1000 mg divas reizes dienā) līdzsvara koncentrācija plazmā palielinājās vidēji 1,2 reizes. Devu koriģēt nav nepieciešams. Lietojot 500 mg divas reizes dienā vienlaikus ar spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, ranolazīna AUC var palielināties par apmēram 62%.

#### Ranolazīna ietekme uz citām zālēm

Ranolazīns ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs P-gp inhibitors un vājš CYP3A4 inhibitors, kas var palielināt P-gp vai CYP3A4 substrātu koncentrāciju plazmā. Var palielināties P-gp transportēto zāļu izkļiede audos.

Var būt jāpielāgo jutīgu CYP3A4 substrātu (piemēram, simvastatīna, lovastatīna) un CYP3A4 substrātu ar šauru terapeitisko spektru (piemēram, ciklosporīna, takrolīma, sirolīma, everolīma) deva, jo RANEXA var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Pieejamie dati ļauj secināt, ka ranolazīns ir vājš CYP2D6 inhibitors. Ranexa lietošana pa 750 mg divreiz dienā palielināja metoprolola koncentrāciju plazmā 1,8 reizes. Tāpēc vienlaicīgas Ranexa lietošanas gadījumā var pastiprināties metoprolola vai citu CYP2D6 substrātu (piemēram, propafenona un flekainīda, vai mazākā mērā triciklisko antidepresantu un antipsihotisko līdzekļu) iedarbība, un var būt nepieciešamas mazākas šo zāļu devas.

Spēja inhibēt CYP2B6 nav pētīta. Vienlaicīgi lietojot CYP2B6 substrātus (piemēram, bupropionu, efavirenzu, ciklofosfamīdu), jāievēro piesardzība.

Digoksīns: Individīdiem, kuri Ranexa lietoja vienlaicīgi ar digoksīnu, digoksīna koncentrācija plazmā palielinājās vidēji 1,5 reizes. Tādēļ digoksīna līmenis plazmā ir jākontrolē, uzsākot Ranexa lietošanu un arī pārtraucot to.

Simvastatīns: Simvastatīna metabolisms un klīrenss ir stipri atkarīgs no CYP3A4. Ranexa 1000 mg divas reizes dienā palielināja simvastatīna laktona un simvastatīna skābes koncentrāciju plazmā aptuveni divas reizes. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ar lielu simvastatīna devu lietošanu bijusi saistīta rabdomiolīze, un arī pacientiem, kuri saņēmuši Ranexa un simvastatīnu, novēroti rabdomiolīzes gadījumi.

Atorvastatīns: Ranexa pa 1000 mg divas reizes dienā palielināja vienreiz dienā lietota 80 mg atorvastatīna Cmax un AUC attiecīgi 1,4 un 1,3 reizes, kā arī mainīja atorvastatīna metabolītu Cmax un AUC par mazāk nekā 35%. Lietojot Ranexa, jāapsver atorvastatīna devas samazināšanas un atbilstošas klīniskas uzraudzības nepieciešamība.

Pacientiem, kuri lieto jebkādu Ranexa devu, samaziniet simvastatīna devu līdz 20 mg reizi dienā. Pacientiem, kuri lieto Ranexa, varētu apsvērt arī citu statīnu, ko metabolizē CYP3A4 (lovastatīna), devas samazināšanu.

Takrolīms, ciklosporīns, sirolīms, everolīms: pēc ranolazīna lietošanas pacientiem novērota palielināta takrolīma – CYP3A4 substrāta, koncentrācija plazmā. Vienlaikus lietojot Ranexa un takrolīmu, vēlams kontrolēt takrolīma līmeni asinīs un atbilstoši pielāgot tā devu. To ieteicams darīt arī ar citiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko spektru (piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu, everolīmu).

Organiskās katjonu transportvielas 2 (OCT2) transportētas zāles: pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri vienlaikus ar metformīnu (pa 1000 mg divreiz dienā) lietoja RANEXA pa 500 mg un 1000 mg, metformīna kopējais daudzums plazmā palielinājās attiecīgi 1,4 un 1,8 reizes. Citu OCT2 substrātu, piemēram, bet ne tikai pindolola un vareniklīna, lietošana var izraisīt līdzīgas pakāpes ietekmi.

Ir teorētiska iespēja, ka, lietojot ranolazīnu vienlaicīgi ar citām zālēm, kas pagarina QTc intervālu, var veidoties farmakodinamiskā mijiedarbība un palielināties kambaru aritmijas risks. Šādas zāles ir, piemēram, atsevišķi prehistamīna līdzekļi (piemēram, terfenadīns, astemizols, mizolastīns), noteikti antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, dizopiramīds, prokainamīds), eritromicīns un tricikliskie antidepressanti (piemēram, imipramīns, doksepīns, amitriptilīns).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība: dati par ranolazīna lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz embriju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Ranexa grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Barošana ar krūti: nav zināms, vai ranolazīns izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par žurkām liecina, ka ranolazīns izdalās pienā (detalizētu informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Ranexa nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte: dzīvniekiem reprodukcijas pētījumi neliecināja par kādu nevēlamu ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ranolazīna ietekme uz cilvēka auglību nav zināma.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par Ranexa, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ranexa var izraisīt reiboni, apmīglotu redzi, diplopiju, apjukuma stāvokli, koordinācijas traucējumus un halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Ranexa lietojošajiem pacientiem konstatētās nevēlamās blakusparādības parasti ir vieglas vai vidēji smagas un nereti attīstās terapijas pirmo 2 nedēļu laikā. Šie fakti tika konstatēti, īstenojot 3. fāzes klīniskās attīstības programmu, kurā piedalījās ietvaros tika apsekoti kopumā 1030 hroniskas stenokardijas slimnieku, kuri tika ārstēti ar Ranexa.

Ar zāļu lietošanu vismaz iespējami saistītās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas, ņemot vērā orgānu sistēmu, grupu un absolūto sastopamību. Blakusparādības ir definētas kā ļoti bieži sastopamas ( $\geq 1/10$ ), bieži sastopamas ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), retāk sastopamas ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) un ļoti retas ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Vielmaiņas un uztures traucējumi

*Retāk*: anoreksija, samazināta ēstgriba, dehidratācija.

*Reti*: hiponatriēmija.

##### Psihiskie traucējumi

*Retāk*: trauksme, bezmiegs, apjukums, halucinācijas.

*Reti*: dezorientācija.

##### Nervu sistēmas traucējumi

*Bieži*: reibonis, galvassāpes

*Retāk*: letarģija, ģibonis, hipoestēzija, miegainība, trīce, ortostatisks reibonis, parestēzija.

*Reti*: amnēzija, nomākta apziņa, samaņas zudums, koordinācijas traucējumi, gaitas traucējumi parosmija.

*Nav zināms*: miokloniski krampji.

##### Acu bojājumi

*Retāk*: aizmiglota redze, redzes traucējumi, diplopija.

#### Ausu un labirinta bojājumi

*Retāk:* vertigo, troksnis ausīs

*Reti:* dzirdes pavājināšanās.

#### Asinsvadu sistēmas traucējumi

*Retāk:* karstuma viļņi, hipotensija.

*Reti:* perifēriskā sašāšanas sajūta, ortostatiska hipotensija.

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības

*Retāk:* elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana.

*Reti:* saspringta sajūta rīklē.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

*Bieži:* aizcietējums, vemšana, slikta dūša.

*Retāk:* sāpes vēderā, sausums mutē, dispepsija, vēdera uzpūšanās, nepatīkamas sajūtas kuņģī.

*Reti:* pankreatīts, erozīvs duodenīts, mutes dobuma hipoestēzija.

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

*Retāk:* nieze, pastiprināta svīšana.

*Reti:* angioieirētiska tūska, alerģisks dermatīts, nātrene, auksti sviedri, izsitumi.

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

*Retāk:* sāpes locēkļos, muskuļu krampji, locītavu pietūkums, muskuļu vājums.

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

*Retāk:* dizūrija, hematūrija, hromatūrija.

*Reti:* akūta nieru mazspēja, urīna aizture.

#### Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

*Reti:* erektilā disfunkcija.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

*Bieži:* astēnija.

*Retāk:* nespēks, perifēriskā tūska.

#### Izmeklējumi

*Retāk:* paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, pagarināts QT korigētais intervāls, palielināts trombocītu vai leikocītu skaits, samazināta ķermeņa masa.

*Reti:* paaugstināts aknu enzīmu līmenis

MERLIN-TIMI 36 pētījumā blakusparādību spektrs bija kopumā līdzīgs. Šajā ilgtermiņa pētījumā ar placebo un ranolazīnu ārstētiem pacientiem ziņots arī par akūtu nieru mazspēju ar sastopamību, mazāku nekā 1%. Pētījumi par pacientiem ar lielāku nevēlamo blakusparādību risku, kuri lietoja citas zāles stenokardijas ārstēšanai, piemēram, diabēta slimniekiem, pacientiem ar I un II pakāpes sirds mazspēju vai kādu obstruktīvu elpceļu slimību, apstiprināja, ka šie stāvokļi nav saistīti ar klīniski nozīmīgu nevēlamo blakusparādību sastopamības palielināšanos.

RIVER-PCI pētījumā, kurā pacienti ar nepilnīgu revaskularizāciju pēc PKI lietoja ranolazīnu divas reizes dienā līdz 1000 mg devā vai placebo aptuveni 70 nedēļas, ar ranolazīnu ārstētiem pacientiem blakusparādības novērotas biežāk (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā pētījumā ranolazīna grupā biežāk ziņoja par sastrēguma sirds mazspēju (2,2%, salīdzinot ar 1,0% placebo grupā). Arī tranzitoras išēmijas lēkmes ar 1000 mg ranolazīna divas reizes dienā ārstētiem pacientiem radās biežāk nekā placebo lietotājiem (attiecīgi 1,0%, salīdzinot ar 0,2%), taču insultu biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs (ranolazīna grupā 1,7%, salīdzinot ar placebo grupu – 1,5%).

Gados vecāki cilvēki, kā arī cilvēki ar nieru darbības traucējumiem un mazu ķermeņa masu: kopumā nevēlamas blakusparādības biežāk tika konstatētas gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tomēr šajās apakšgrupās konstatētās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas tika

konstatētas zāļu lietotājiem kopumā. No visbiežāk minētajām Ranexa blakusparādībām gados vecākiem cilvēkiem ( $\geq 75$  gadiem) biežāk (placebo koriģēts biežums) nekā zāļu lietotājiem, kuri bija par viņiem jaunāki ( $< 75$  gadi), tika konstatētas šādas blakusparādības: aizcietējums (8% pret 5%), slikta dūša (6% pret 3%), hipotensija (5% pret 1%) un vemšana (4% pret 1%).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30 - 80$  ml/min), salīdzinot ar zāļu lietotājiem, kuru nieres darbojās normāli (kreatinīna klīrenss  $> 80$  ml/min), visbiežāk tika konstatētas šādas blakusparādības (placebo koriģēts biežums): aizcietējums (8% pret 4%), reibonis (7% pret 5%) un slikta dūša (4% pret 2%).

Kopumā pacientiem ar mazu ķermeņa masu ( $\leq 60$  kg) konstatētās blakusparādības un to sastopamība atbilda zāļu lietotājiem ar lielāku ķermeņa masu ( $> 60$  kg) konstatētajam; tomēr, koriģējot biežumu pēc placebo, zāļu lietotājiem ar mazu ķermeņa masu biežāk nekā zāļu lietotājiem ar lielāku ķermeņa masu tika konstatētas šādas blakusparādības: Slikta dūša (14% pret 2%), vemšana (6% pret 1%), un hipotensija (4% pret 2%).

Laboratoriskās atrades: Veseliem indivīdiem un pacientiem, kuri tika ārstēti ar Ranexa, tika konstatēta neliela, klīniski nenozīmīga, atgriezeniska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Šie rezultāti nebija saistīti ar nieru toksicitāti. Pētījums par veselu brīvprātīgo nieru darbību atklāja kreatinīna klīrensa samazināšanos, nemainoties glomerulārās filtrācijas ātrumam, kas liecina par kreatinīna sekrēcijas inhibīciju nieru kanāliņos.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju\*.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pētījumā par lielu perorāli ievadītu devu panesamību stenokardijas slimniekiem, reiboņa, sliktas dūšas un vemšanas sastopamība palielinājās atkarībā no devas. Papildus šīm nevēlamajām blakusparādībām intravenozas pārdozēšanas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēta redzes dubultošanās, letarģija un ģībonis. Pārdozēšanas gadījumā pacienta stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē, bet ārstēšanai ir jābūt simptomātiskai un atbalstu sniedošai.

Apmēram 62% ranolazīna saistās ar plazmas proteīniem, tāpēc pilnīga izvadīšana, izmantojot hemodialīzi, nav iespējama.

Pēc reģistrācijas uzraudzības periodā saņemti ziņojumi par tīšu izolētu Ranexa pārdozēšanu vai šo zāļu pārdozēšanu kombinācijā ar citām zālēm ar letālu iznākumu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi sirds līdzekļi, ATĶ kods: C01EB18

Darbības mehānisms: Ranolazīna darbības mehānisms būtībā nav zināms. Ranolazīns darbojas antiangināli, iespējams, inhibējot vēlīno nātrija plūsmu sirds šūnās. Tas samazina nātrija uzkrāšanos šūnās un līdz ar to arī intracelulāro kalcija pārslodzi. Ranolazīns, samazinot vēlīno nātrija plūsmu, acīm redzot samazina šo jonu intracelulāro disbalansu išēmijas laikā. Samazinoties pārmērīgam kalcija daudzumam šūnā, vajadzētu uzlaboties miokarda atslābumam un līdz ar to arī samazināties kreisā kambara diastoliskajam stīvim. Par ranolazīna spēju inhibēt vēlīno nātrija plūsmu liecina būtiska QTc intervāla saīsināšanās, kā arī lielāks atslābums diastolē, kas tika konstatēts atklātā pētījumā, apsekojot 5 pacientus ar gara QT sindromu (LQT3 ar SCN5A  $\Delta$ KPQ gēna mutāciju).



Šīs izpausmes nav atkarīgas no sirdsdarbības ātruma, asinsspiediena pārmaiņām vai arī no vazodilācijas.

### Farmakodinamiskie efekti

Hemodinamiskie efekti: Minimāla vidējā sirdsdarbības ātruma palēnināšanās (< 2 sitieniem minūtē), kā arī vidējā sistoliskā asinsspiediena pazemināšanās (< 3 mm Hg) tika konstatēta pacientiem, kuri kontrolētos pētījumos ranolazīnu bija saņēmuši vai nu monoterapijā, vai arī kombinācijā ar citiem antiangināliem līdzekļiem.

Elektrokardiogrāfiskā ietekme: r Ranexa ārstētiem pacientiem tika konstatēta no devas un koncentrācijas plazmā atkarīga QTc intervāla pagarināšanās (apmēram 6 msec, lietojot 1000 mg divas reizes dienā), T zoba amplitūdas samazināšanās, kā arī dažos gadījumos - robaini T zobi. Šī ranolazīna iedarbība uz virsmas elektrokardiogrammu tiek skaidrota ar strauji līdzsvarojošās kālija plūsmas inhibīciju - šī plūsmas inhibīcija paildzina kambaru darbības potenciālu, un tāpat svarīga ir vēlīnās nātrija plūsmas inhibīcija, kas saīsina kambaru darbības potenciālu. Populācijas analīze, kurā tika apvienoti dati par 1308 pacientiem un veselīgiem brīvprātīgajiem, uzrādīja QTc pagarināšanos vidēji no sākotnējā stāvokļa par 2,4 msec uz katrēm 1000 ng/ml ranolazīna koncentrācijas plazmā. Šie dati atbilst tiem, kas tika iegūti klīniskajos pamatpētījumos, kuru dalībnieki saņēma 500 un 750 mg divas reizes dienā, un vidējās sākotnējā QTcF (*Fridericia* labojums) pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa - bija attiecīgi 1,9 un 4,9 msec. Līkne ir stāvāka pacientiem ar klīniski nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem.

Lielā pētījumā (MERLIN-TIMI 36), kurā tika iekļauts 6560 pacientu ar NS/MIBSTP AKS, netika konstatēta atšķirība starp Ranexa un placebo ietekmi uz mirstību, neatkarīgi no cēloņa (ranolazīna: placebo relatīvais risks – 0,99), pēkšņas kardiālas nāves (ranolazīna: placebo relatīvais risks – 0,87) vai simptomātisku dokumentēto aritmiju biežumu (3,0% pret 3,1%).

Proaritmiskais efekts 7 dienu ilgas Holtera monitorēšanas laikā, kas tika īstenota MERLIN-TIMI 36 pētījumā, 3162 ar Ranexa ārstētajiem pacientiem netika konstatēts. Ar Ranexa ārstētiem pacientiem aritmijas tika konstatētas daudz retāk (80%) nekā placebo lietotājiem (87%), un šie dati attiecas arī uz kambaru tahikardiju  $\geq 8$  sitieni (5% pret 8%).

Klīniskā efektivitāte un lietošanas drošums: Klīniskos pētījumos pierādīta Ranexa efektivitāte un drošība, ārstējot pacientus ar hronisku stenokardiju, kuri šīs zāles lieto vai nu monoterapijā, vai arī kopā ar citiem antiangināliem līdzekļiem, ja ieguvums no tiem bija nepietiekams.

Pamatpētījumā CARISA Ranexa tika pievienots atenolola (50 mg vienu reizi dienā), amlodipīna (5 mg vienu reizi dienā) vai diltiazēma (180 mg vienu reizi dienā) terapijai. Astoņi simti divdesmit trīs pacienti (23% sieviešu) tika pēc nejaušības principa iedalīti grupās, lai 12 nedēļas saņemtu Ranexa 750 mg divas reizes dienā, 1000 mg divas reizes dienā vai placebo. Abas pētījumā izmantotās Ranexa devas daudz labāk par placebo palielināja fiziskās slodzes izturības laiku pie minimālās koncentrācijas plazmā pēc 12 nedēļām, ja preparātu izmantoja par papildlīdzekli lietotām zālēm. Tomēr fiziskās slodzes laiks abu devu lietošanas gadījumā bija vienāds (24 sekundes, salīdzinot ar placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa, salīdzinot ar placebo, ļāva būtiski samazināt stenokardijas lēkmju skaitu nedēļā, kā arī īslaicīgas darbības nitroglicerīna patēriņu. Zāļu lietošanas laikā tolerance pret ranolazīnu neveidojās, un pēkšņi pārtraucot lietošanu, stenokardijas lēkmju skaita palielināšanās netika konstatēta. Lietojot 1000 mg divas reizes dienā, fiziskās slodzes laiks sievietēm palielinājās par aptuveni 33%, salīdzinot ar vīriešiem novēroto uzlabošanu. Tomēr stenokardijas lēkmju biežums, kā arī nitroglicerīna patēriņš sievietēm un vīriešiem samazinājās vienādi. Ņemot vērā no devas atkarīgās blakusparādības un līdzīgo efektivitāti, lietojot 750 un 1000 mg divreiz dienā, maksimālā ieteicamā deva ir 750 mg divreiz dienā.

Otrā pētījumā, ERICA, Ranexa tika pievienots 10 mg amlodipīna vienu reizi dienā – tā ir maksimālā reģistrētā deva. Pieci simti sešdesmit pieci pacienti tika pēc nejaušības principa iedalīti grupās, lai vienu nedēļu saņemtu Ranexa sākuma devu (500 mg divas reizes dienā) vai placebo, bet pēc tam 6

nedēļas 1000 mg Ranexa divas reizes dienā vai placebo papildus 10 mg amlodipīna vienu reizi dienā. 45% pētījuma dalībnieku saņēma arī ilgstošas darbības nitrātus. Ranexa, salīdzinot ar placebo, ļāva būtiski samazināt stenokardijas lēkmju skaitu nedēļā ( $p = 0,028$ ), kā arī īslaicīgas darbības nitroglicerīna patēriņu ( $p = 0,014$ ). Stenokardijas lēkmju vidējais skaits un nitroglicerīna tablešu patēriņš samazinājās vidēji par vienu nedēļā.

Galvenajā devas noteikšanas pētījumā, MARISA, ranolazīns tika lietots monoterapijā. Simtu deviņdesmit viens pacients tika pēc nejaušības principa iedalīts, lai krusteniskajā pētījumā saņemtu Ranexa 500 mg divas reizes dienā, 1000 mg divas reizes dienā, 1500 mg divas reizes dienā, kā arī atbilstošu placebo – katru 1 nedēļu. Ranexa daudz vairāk par placebo palielināja fiziskās slodzes laiku, laiku līdz slodzes stenokardijai, kā arī laiku līdz ST segmenta depresijai par 1 mm. Tas tika konstatēts visām lietotām devām un rezultāta spēks bija atkarīgs no lietotās devas. Slodzes izturības laika uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, bija statistiski nozīmīga visām trim ranolazīna devām – no 24 sekundēm, lietojot 500 mg divreiz dienā, līdz 46 sekundēm, lietojot 1500 mg divreiz dienā, kas liecina par atbildes reakcijas atkarību no devas. Šajā pētījumā fiziskās slodzes laiks visgarākais bija 1500 mg grupā; tomēr blakusparādību biežums palielinājās neproporcionāli, un 1500 mg devas pētījumi tika pārtraukti.

Lielā rezultātu pētījumā (MERLIN-TIMI 36) 6560 pacientiem ar NS/MIBSTP AKS pievienojot Ranexa standarta medikamentozai terapijai (ieskaitot beta blokatorus, kalcija kanālu blokatorus, nitrātus, trombocītu pretsalipšanas līdzekļus, lipīdu līmeni pazeminošas zāles un AKE inhibitorus), visu cēloņu mirstības (relatīvais risks, salīdzinot ranolazīnu un placebo, ir 0,99), pēkšņas kardiālas nāves (relatīvais risks, salīdzinot ranolazīnu ar placebo, ir 0,87) riska vai simptomātiskas dokumentētas aritmijas biežuma (3,0% pret 3,1%) atšķirības starp Ranexa un placebo nekonstatēja. Apmēram pusei MERLIN-TIMI 36 iekļauto pacientu iepriekš bija konstatēta stenokardija. Rezultāti liecināja, ka ar ranolazīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem ( $p = 0,002$ ), slodzes izturības laiks bija par 31 sekundi ilgāks. Sietlas stenokardijas anketa liecināja par nozīmīgu ietekmi uz vairākiem raksturlielumiem, to vidū stenokardijas biežumu ( $p < 0,001$ ), salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos iekļautais ne-eiropēdās rases pārstāvju daudzums nebija liels, tāpēc nav iespējams izdarīt secinājumus par zāļu iedarbību un lietošanas drošumu šīs rases pārstāvjiem.

3. fāzes, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, notikumu ierosinātā pētījumā (RIVER-PCI) 2604 pacientiem vecumā  $\geq 18$  gadiem ar hronisku stenokardiju anamnēzē un nepilnīgu revaskularizāciju pēc perkutānas koronāras iejaukšanās (PKI) deva tika pakāpeniski palielināta līdz 1000 mg divas reizes dienā (deva nav apstiprināta pašreiz spēkā esošajā zāļu aprakstā). Saliktais primārais mērķa kritērijs (laiks līdz pirmajam išēmijas ierosinātas revaskularizācijas vai išēmijas ierosinātas hospitalizācijas gadījumam bez revaskularizācijas) ranolazīna grupā nozīmīgi nemainījās (26,2%), salīdzinot ar placebo grupu (28,3%), riska attiecība 0,95, 95% TI 0,82-1,10  $p = 0,48$ . Visu cēloņu izraisītas mirstības, KV nāves vai būtisku nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiovascular events; MACE*) un hospitalizācijas risks sirds mazspējas dēļ vispārējā populācijā ārstēšanas grupās bija līdzīgs, taču pacientiem  $\geq 75$  gadu vecumā, kas ārstēti ar ranolazīnu, par MACE ziņoja biežāk nekā ar placebo ārstētajiem (attiecīgi 17,0%, salīdzinot ar 11,3%), turklāt skaitliski visu cēloņu izraisīta mirstība pacientiem  $\geq 75$  gadu vecumā palielinājās (9,2%, salīdzinot ar 5,1%,  $p = 0,074$ ).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot Ranexa perorāli, maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) parasti tiek sasniegta pēc 2 – 6 stundām. Stabils stāvoklis, ja zāles lieto divas reizes dienā, parasti tiek sasniegts 3 dienu laikā.

Uzsūkšanās: Ar tūlītējās iedarbības tabletēm perorāli lietota ranolazīna vidējā absolūtā bioloģiskā pieejamība bija 35 – 50% ar lielām individuālām atšķirībām. Ranexa iedarbība palielinās vairāk nekā proporcionāli devai. Palielinot devu no 500 mg līdz 1000 mg divreiz dienā, līdzsvara AUC palielinājās 2,5 – 3 reizes. Farmakokinētiskā pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot 500 mg divas reizes

dienā,  $C_{max}$  stabilā stāvoklī bija vidēji apmēram 1770 (SN 1040) ng/ml, bet  $AUC_{0-12}$  stabilā stāvoklī bija vidēji 13 700 (SN 8290) ng x h/ml. Pārtika neietekmē ranolazīna absorbcijas ātrumu un apjomu.

Izkliede: Apmēram 62% ranolazīna saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt alfa-1 skābo glikoproteīnu un nedaudz arī ar albumīnu. Vidējais izkļiedes tilpums stabilā stāvoklī ( $V_{ss}$ ) ir apmēram 180 l.

Eliminācija: Ranolazīns galvenokārt tiek eliminēts metabolisma gaitā. Mazāk nekā 5% devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu un izkārnījumiem. Veseliem indivīdiem, kuri saņēma 500 mg [ $^{14}C$ ] ranolazīna perorāli, 73% radioaktivitātes tika konstatēti urīnā, bet 25% - izkārnījumos.

Ranolazīna klīrenss ir atkarīgs no devas; tas samazinās, palielinoties devai. Eliminācijas pusperiods pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 2 – 3 stundas. Perorāli ievadīta ranolazīna terminālais pusperiods stabilā stāvoklī no absorbcijas atkarīgā eliminācijas ātruma dēļ ir apmēram 7 stundas.

Biotransformācija: Ranolazīns tiek metabolizēts strauji un plaši. Veseliem jauniem pieaugušajiem, kuri saņēma vienreizēju 500 mg [ $^{14}C$ ] ranolazīna devu perorāli, ranolazīns veidoja apmēram 13% plazmā konstatētās radioaktivitātes. Liels metabolītu skaits tika konstatēts cilvēka plazmā (47 metabolīti), urīnā (> 100 metabolītu) un izkārnījumos (25 metabolīti). Tika identificēti 14 primārie ceļi, no kuriem vissvarīgākie bija O-demetilācija un N-dealkilācija. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēku aknu mikrosomas, atklāja, ka ranolazīnu metabolizē galvenokārt CYP3A4, kā arī CYP2D6. Lietojot 500 mg divas reizes dienā indivīdiem, kuriem trūka aktīva CYP2D6 (vāji metabolizētāji, PM), AUC bija par 62% lielāks nekā indivīdiem ar aktīvu CYP2D6 (plaši metabolizētāji, EM). Atbilstošā atšķirība, lietojot 1000 mg divas reizes dienā, bija 25%.

#### Īpašas pacientu grupas

Dažādu faktoru ietekme uz ranolazīna farmakokinētiku tika vērtēta populācijas farmakokinētikas pētījumā, kurā tika apsekoti 928 stenokardijas slimnieki un veseli indivīdi.

Dzimuma nozīme: Dzimumam klīniski būtiskas ietekmes uz farmakokinētiskajiem parametriem nav.

Gados vecāki pacienti: Vecumam kā tādām nav klīniski būtiskas ietekmes uz farmakokinētiskajiem parametriem. Tomēr ranolazīns uz gados vecākiem cilvēkiem var iedarboties spēcīgāk, jo vecuma dēļ ir pavājināta nieru darbība.

Ķermeņa masa: Zāles uz 40 kg smagiem indivīdiem iedarbojās apmēram 1,4 reizes spēcīgāk nekā uz indivīdiem, kuru ķermeņa masa bija 70 kg.

SSM: NYHA III un IV klases SSM gadījumā tika konstatētas apmēram 1,3 reizes augstāka koncentrācija plazmā.

Nieru darbības traucējumi: Pētījumā par nieru darbības ietekmi uz ranolazīna farmakokinētiku, indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ranolazīna AUC bija vidēji 1,7 – 2 reizes lielāks nekā zāļu lietotājiem ar normālu nieru darbību. Dažādu indivīdu ar nieru darbības traucējumiem individuālie AUC izteikti atšķīrās. Metabolītu AUC palielinās apgriezti proporcionāli nieru darbības intensitātei. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem viena farmakoloģiski aktīva ranolazīna metabolīta AUC palielinājās 5 reizes.

Analizējot populācijas farmakokinētiku, tika konstatēts, ka ranolazīna iedarbība uz indivīdiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 40 ml/min) palielinājās 1,2 reizes. Ranolazīna iedarbība indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 10 –30 ml/min) palielinājās 1,3 – 1,8 reizes.

Dialīzes ietekme uz ranolazīna farmakokinētiku nav izvērtēta.

Aknu darbības traucējumi: Ranolazīna farmakokinētika tika novērtēta, apsekojot pacientus ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ranolazīna AUC nemainījās, taču pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās 1,8 reizes. QT pagarināšanās šādiem pacientiem bija daudz vairāk izteikta.

Pediatriskā populācija: ranolazīna farmakokinētika bērnu (< 18 gadiem) organismā nav pētīta.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Klīniskajos pētījumos nenovērotas blakusparādības, kas atklātas dzīvniekiem, kuri saņēma zāļu klīniskai iedarbībai atbilstošas devas, bija šādas: ranolazīna izraisīti krampji, kā arī palielināta žurku un suņu mirstība, ja zāļu koncentrācija plazmā bija apmēram 3 reizes lielāka nekā iespējams sasniegt, lietojot maksimālo ieteikto klīnisko devu.

Pētījumi par hronisku toksicitāti žurkām atklāja, ka zāļu devas, kuru iedarbība nedaudz pārsniedza klīniskajā praksē lietoto devu iedarbību, ir saistāmas ar izmaiņām virsnieru dziedzeros. Šīs izpausmes ir skaidrojamas ar paaugstinātu holesterīna līmeni plazmā. Analōģiskas izmaiņas cilvēku organismā netika konstatētas. Ietekme uz virsnieru-garozas asi cilvēkiem netika konstatēta.

Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos, kuros peles saņēma ranolazīnu 50 mg/kg dienā (150 mg/m<sup>2</sup> dienā), bet žurkas - 150 mg/kg dienā (900 mg/m<sup>2</sup> dienā), būtisks jebkāda veida audzēju sastopamības pieaugums netika konstatēts. Šīs devas atbilst attiecīgi 0,1 un 0,8 reizes lielākām devām nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva, tas ir 2 gramiem, nosakot pēc mg/m<sup>2</sup>, un ir šo sugu maksimālās panesamās devas.

Ranolazīna iekšējai lietošanai, kas radīja attiecīgi 3,6 un 6,6 reizes lielāku kopējo iedarbību (AUC) nekā cilvēkam paredzamā, nebija nekādas ietekmes uz žurku tēviņu un mātīšu auglību.

Embriofetālās toksicitātes pētījumi veikti žurkām un trušiem: trušu augļiem netika konstatēta nekāda ietekme, kad mātes tika pakļautas tādai ranolazīna koncentrācijai plazmā (AUC), kas ir līdzīga paredzamai koncentrācijai cilvēkam. Žurkām nenovēroja ietekmi uz augli, kad mātītes tika pakļautas 2 reizes augstākai koncentrācijai (AUC) nekā paredzamā koncentrācija cilvēkam, savukārt, pakļaujot mātītes 7,5 reizes augstākai koncentrācijas nekā sasniegts cilvēkam, novēroja samazinātu augļa masu un samazinātu pārkaulošanos. Mazuļu postnatālo mirstību nekonstatēja, kad kopējā iedarbība barojošām mātītēm 1,3 reizes pārsniedza cilvēkam paredzamo, taču tad, kad kopējā iedarbība bija 3 reizes lielāka, žurkām konstatēja postnatālu mirstību vienlaikus ar ranolazīna izdalīšanās pazīmēm pienā. Ja kopējās iedarbības līmenis līdzinājās cilvēkam novērotajam, jaundzimušām žurkām nevēlamas blakusparādības nenovēroja.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Visu ranolazīna ilgstošās darbības tablešu palīgvielas:

Karnaubas vasks  
Hipromeloze  
Magnija stearāts  
Metakrīlskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1)  
Mikrokristāliskā celuloze  
Nātrija hidroksīds  
Titāna dioksīds

750 mg tablešu papildus palīgvielas:

Glicerīna triacetāts  
Laktozes monohidrāts

Zilā #1/briljantzilā FCF alumīnija pigments (E133) un dzeltenā #5/tartrazīna alumīnija pigments (E102)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Blisteru iepakojums: 5 gadi

Pudeles iepakojums: 4 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH/alumīnija blisteri ar 15 vai 20 tabletēm katrā blisterī. Katrā kārbīnā ir 2, 3 vai 5 blisteri (30, 60 vai 100 tablešu) vai vienā ABPE pudelē ir 60 tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/462/005 60 tablešu blisteriepakojumā

EU/1/08/462/006 60 tablešu pudelē

EU/1/08/462/011 30 tablešu blisteriepakojumā

EU/1/08/462/012 100 tablešu blisteriepakojumā

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 09. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 6. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Vācija

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz reizi trijos gados.

Ja PADZ un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abi minētie dokumenti jāiesniedz vienlaicīgi.

Turklāt atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

Kastīte ar blisteru plāksnītēm vai arī kastīte ar ABPE pudelīti un pudeles etiķete.

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ranexa 375 mg ilgstošās darbības tabletes  
ranolazine

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 375 mg ranolazīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 ilgstošās darbības tablešu  
60 ilgstošās darbības tablešu  
100 ilgstošās darbības tablešu

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Norīt nesasmalcinātā veidā. Nekošļāt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/462/001 60 tablešu blisteriepakojumā  
EU/1/08/462/002 60 tablešu pudelē  
EU/1/08/462/007 30 tablešu blisteriepakojumā  
EU/1/08/462/008 100 tablešu blisteriepakojumā

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ranexa 375 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

PVH/PVDH/Alumīnija blisteri

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ranexa 375 mg ilgstošās darbības tabletes  
ranolazine

**2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Menarini International O.L. S.A.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Saules/mēness simbols

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

Kastīte ar blisteru plāksnītēm vai arī kastīte ar ABPE pudelīti un pudeles etiķete.

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ranexa 500 mg ilgstošās darbības tabletes  
ranolazine

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 500 mg ranolazīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 ilgstošās darbības tablešu  
60 ilgstošās darbības tablešu  
100 ilgstošās darbības tablešu

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Norīt nesasmalcinātā veidā. Nekošļāt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/462/003 60 tablešu blisteriepakojumā  
EU/1/08/462/004 60 tablešu pudelē  
EU/1/08/462/009 30 tablešu blisteriepakojumā  
EU/1/08/462/010 100 tablešu blisteriepakojumā

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ranexa 500 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

PVH/PVDH/Alumīnija blisteri

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ranexa 500 mg ilgstošās darbības tabletes  
ranolazine

**2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Menarini International O.L. S.A.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Saules/mēness simbols

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

Kastīte ar blisteru plāksnītēm vai arī kastīte ar ABPE pudelīti un pudeles etiķete

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ranexa 750 mg ilgstošās darbības tabletes  
ranolazine

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 750 mg ranolazīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur krāsvielu E102 un laktozi; sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 ilgstošās darbības tablešu  
60 ilgstošās darbības tablešu  
100 ilgstošās darbības tablešu

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Norīt nesasmalcinātā veidā. Nekošļāt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/462/005 60 tablešu blisteriepakojumā  
EU/1/08/462/006 60 tablešu pudelē  
EU/1/08/462/011 30 tablešu blisteriepakojumā  
EU/1/08/462/012 100 tablešu blisteriepakojumā

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ranexa 750 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

PVH/PVDH/Alumīnija blisteri

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ranexa 750 mg ilgstošās darbības tabletes  
ranolazine

**2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Menarini International O.L. S.A.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Saules/mēness simbols

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Ranexa 375 mg ilgstošās darbības tabletes**  
**Ranexa 500 mg ilgstošās darbības tabletes**  
**Ranexa 750 mg ilgstošās darbības tabletes**  
ranolazine

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ranexa, un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ranexa lietošanas
3. Kā lietot Ranexa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ranexa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Ranexa, un kādam nolūkam tās lieto

Ranexa ir zāles, ko kopā ar citām zālēm lieto, lai ārstētu stenokardiju, kas izpaužas kā sāpes krūtīs vai nepatīkamas sajūtas, ko jūtat jebkurā vietā ķermeņa augšdaļā starp kaklu un vēdera augšējo daļu. Šīs sāpes nereti izraisa fiziskas nodarbības vai pārāk liela slodze.

Ja nejutaties labāk vai jūtaties sliktāk, ir jārunā ar ārstu.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Ranexa lietošanas

##### Nelietojiet Ranexa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ranolazīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība;
- ja Jūs lietojat noteiktas zāles, lai ārstētu bakteriālas infekcijas (klaritromicīnu, telitromicīnu), sēnīšu infekcijas (itrakonazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu), HIV infekciju (proteāzes inhibitorus), depresiju (nefazodonu) vai sirds ritma traucējumus (piemēram, hinidīnu, dofetilīdu vai sotalolu).

##### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ranexa lietošanas aprunājieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir kāda viegla aknu slimība;
- ja Jums jebkad ir konstatētas patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG);
- ja esat gados vecāks cilvēks;
- ja Jums ir maza ķermeņa masa (60 kg vai mazāk);
- ja Jums ir sirds mazspēja.

Šādos gadījumos Jūsu ārsts var likt Jums lietot mazāku devu vai arī veiks citus piesardzības pasākumus.

### **Citas zāles un Ranexa**

Lietojot Ranexa, nedrīkst lietot šādas zāles:

- noteiktas zāles ko lieto, lai ārstētu bakteriālas infekcijas (klaritromicīnu, telitromicīnu), sēnīšu infekcijas (itakonazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, posakonazolu), HIV infekciju (proteāzes inhibitorus), depresiju (nefazodonu) vai sirds ritma traucējumus (piemēram, hinidīnu, dofetilīdu vai sotalolu).

Pirms Ranexa lietošanas informējiet ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat:

- noteiktas zāles pret bakteriālām infekcijām (eritromicīnu) vai sēnīšu infekcijām (flukonazolu), zāles, kuras izmanto transplantēta orgāna atgrūšanas novēršanai (ciklosporīnu), vai arī ja Jūs lietojat tādas sirds zāles kā, piemēram, diltiazēmu vai verapamilu. Šīs zāles var veicināt tādas blakusparādības kā, piemēram, reibonis, slikta dūša vai vemšana, kas var attīstīties, lietojot Ranexa (skatīt 4. sadaļu). Jūsu ārsts var nolemt dot Jums mazāku devu;
- zāles pret epilepsiju vai citām neiroloģiskām slimībām (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu vai fenobarbitālu), rifampicīnu infekciju (piemēram, tuberkulozes) ārstēšanai, vai arī ārstniecības augs asinszāles preparātus, jo šīs zāles var samazināt Ranexa efektivitāti;
- sirds zāles, kas satur digoksīnu vai metoprololu, jo Jūsu ārsts, iespējams, gribēs uz Ranexa lietošanas laiku noteikt citu šo zāļu devu;
- noteiktas zāles pret alerģijām (piemēram, terfenadīnu, astemizolu, mizolastīnu), sirds ritma traucējumiem (piemēram, dizopiramīdu, prokainamīdu) un depresiju (piemēram, imipramīnu, doksepīnu, amitriptilīnu), jo šīs zāles var ietekmēt Jūsu EKG;
- noteiktas zāles pret depresiju (bupropionu), psihozi, HIV infekciju (efavirenu) vai vēzi (ciklofosfamīdu);
- noteiktas zāles pret paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs (piemēram, simvastatīnu, lovastatīnu, atorvastatīnu). Šīs zāles var izraisīt muskuļu sāpes un muskuļu bojājumu. Jūsu ārsts var nolemt mainīt šo zāļu devu, kamēr lietojat Ranexa;
- noteiktas zāles pārstādītu orgānu atgrūšanas novēršanai (piemēram, takrolīmu, ciklosporīnu, sirolīmu, everolīmu), jo Jūsu ārsts var nolemt mainīt šo zāļu devu, kamēr lietojat Ranexa.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Ranexa kopā ar uzturu un dzērienu**

Ranexa var lietot gan kopā ar uzturu, gan arī ēšanas starplaikos. Lietojot Ranexa, Jūs nedrīkstat dzert greipfrūtu sulu.

### **Grūtniecība**

Grūtniecības laikā Ranexa lietot nedrīkst, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt.

### **Barošana ar krūti**

Jūs nedrīkstat lietot Ranexa, ja barojat bērnu ar krūti. Ja barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pētījumi par Ranexa ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Ja vēlaties vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, konsultējieties ar ārstu.

Ranexa var izraisīt nevēlamās blakusparādības, piemēram, reiboni (bieži sastopams), aizmiglotu redzi (retāk sastopama), apjukumu (retāk sastopams), halucinācijas (retāk sastopamas), redzes dubultošanos (retāk sastopama), koordinācijas traucējumus (reti sastopami), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šādi simptomi, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, kamēr šie simptomi nav pilnībā izzuduši.

**Ranexa 750 mg ilgstošās darbības tabletes satur azokrāsvielu E102. Šī krāsviela var izraisīt alerģiskas reakcijas.**

**Ranexa 750 mg ilgstošās iedarbības tabletes satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jūs nepanesat noteiktus cukurus, pirms sākt lietot šīs zāles, lūdzu, aprunājieties ar savu ārstu.**

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā ilgstošās darbības tabletē, t. i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### **3. Kā lietot Ranexa**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Tabletes vienmēr ir jānorij nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni. Tās nedrīkst saberzt, sūkāt, košļāt vai sadalīt divās daļās, jo tas var ietekmēt zāļu izdalīšanos no tabletēm Jūsu organismā.

Sākuma deva pieaugušajiem ir viena 375 mg tablete divas reizes dienā. Pēc 2 – 4 nedēļām Jūsu ārsts var palielināt devu, lai sasniegtu nepieciešamo iedarbību. Ranexa maksimālā deva ir 750 mg divas reizes dienā.

Obligāti izstāstiet ārstam, ja Jums rodas tādas blakusparādības kā reibonis, slikta dūša vai vemšana. Jūsu ārsts, iespējams, samazinās devu vai arī, ja ar to nepietiks, pārtrauks Ranexa terapiju.

#### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam nedrīkst lietot Ranexa.

#### **Ja esat lietojis Ranexa vairāk nekā noteikts**

Ja esat nejauši iedzēris pārāk daudz Ranexa tablešu vai arī lietojis lielāku devu nekā ir ieteicis Jūsu ārsts, nekavējoties informējiet par to ārstu. Ja nevarat sazināties ar savu ārstu, dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības nodaļu. Ņemiet līdzi pārpalikušās tabletes, arī tablešu iepakojumu un kastīti, lai slimnīcas personāls varētu viegli noteikt, ko Jūs esat lietojis.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Ranexa**

Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to, tiklīdz esat atcerējies, ja vien drīz nevajadzēs lietot nākamo devu (ja atlikušas mazāk nekā 6 stundas). Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot Ranexa un nekavējoties vērsieties pie ārsta, ja Jums rodas šādi angioneirotiskas tūsкас, kas ir reti sastopams, bet iespējami smags stāvoklis, simptomi:

- sejas, mēles vai rīkles tūska;
- rīšanas grūtības;
- nātrene vai apgrūtināta elpošana.

Izstāstiet ārstam, ja Jums ir tādas bieži sastopamas blakusparādības kā reibonis, slikta dūša vai vemšana. Jūsu ārsts, iespējams, samazinās devu vai arī pārtrauks Ranexa terapiju.

Jums var attīstīties arī tālāk norādītās blakusparādības.

Bieži sastopamas blakusparādības (sastopamas 1 – 10 lietotājiem no 100):

- aizcietējums,
- reibonis,

galvassāpes,  
slikta dūša, vemšana,  
spēka trūkums.

Retāk sastopamas blakusparādības (sastopamas 1 – 10 lietotājiem no 1 000):

mainīta sajūtu uztvere,  
trauksme, apgrūtināta iemigšana, apjukums, halucinācijas,  
apmiglota redze, redzes traucējumi,  
sajūtu izmaiņas (taustes vai garšas sajūtas izmaiņas), trīce, noguruma vai kūtrības sajūta,  
miegainība, ģībšanas sajūta vai ģībbonis, reibonis pieceļoties stāvus  
tumšs urīns, asinis urīnā, apgrūtināta urinēšana,  
dehidratācija,  
apgrūtināta elpošana, klepus, deguna asiņošana,  
redzes dubultošanās,  
pastiprināta svīšana, nieze,  
pietūkuma vai vēdera uzpūšanās sajūta,  
karstuma viļņi, zems asinsspiediens,  
ā sauktā kreatinīna vai urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs,  
palielināts trombocītu vai balto asins šūnu skaits,  
EKG pārmaiņas,  
locītavu pietūkums, sāpes ekstremitātēs,  
ēstgribas zudums un/vai ķermeņa masas zudums,  
muskuļu krampji, muskuļu vājums,  
zvanīšana ausīs un/vai griešanās sajūta,  
sāpes vai nepatīkama sajūta kuņģī, gremošanas traucējumi, sausa mute vai gāzes vēderā.

Reti sastopamas blakusparādības (sastopamas 1 – 10 lietotājiem no 10 000) ir:

nespēja urinēt,  
aknu analīžu rezultātu izmaiņas,  
akūta nieru mazspēja,  
ožas izmaiņas, mutes vai lūpu nejutīgums, dzirdes pavājināšanās,  
auksti sviedri, izsitumi,  
koordinācijas traucējumi,  
asinsspiediena pazemināšanās, pieceļoties stāvus,  
samaņas pavājināšanās vai zudums,  
dezorientācija,  
salstošas plaukstas un kājas,  
nātrene, alergiska ādas reakcija,  
impotence,  
nespēja staigāt līdzsvara traucējumu dēļ,  
aizkuņģa dziedzera vai zarnu iekaisums,  
atmiņas zudums,  
saspringta sajūta rīklē,  
zems nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija), kas var izraisīt nogurumu un apjukumu, muskuļu raustīšanos, krampjus un komu.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):  
miokloniski krampji.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju\*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Ranexa**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz katras tablešu plāksnītes, kā arī uz kastītes un pudeles pēc „EXP”.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Ranexa satur**

Ranexa aktīvā viela ir ranolazīns. Katra tablete satur 375 mg, 500 mg vai 750 mg ranolazīna.

Citas sastāvdaļas ir hipromeloze, magnija stearāts, metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs, mikrokristāliskā celuloze, nātrija hidroksīds, titāna dioksīds un karnaubas vasks.

Atkarībā no tabletes stipruma tabletes apvalks satur arī:

375 mg tablete: makrogolu, polisorbātu 80, zilā #2/indigokarmīna alumīnija pigmentu (E132)

500 mg tablete: makrogolu, talku, polivinilspirtu, daļēji hidrolizētu, dzeltenu dzelzs oksīdu (E172), sarkano dzelzs oksīdu (E172)

750 mg tablete: glicerīna triacetātu, laktozes monohidrātu, zilā #1/briljantzilā FCF alumīnija pigmentu (E133) un dzeltenā #5/tartrazīna alumīnija pigmentu (E102)

### **Ranexa ārējais izskats un iepakojums**

Ranexa ilgstošās iedarbības tabletes ir ovālas.

375 mg tabletes ir bāli zilas ar 375, iegravētu vienā pusē.

500 mg tabletes ir bāli oranžas ar 500, iegravētu vienā pusē.

750 mg tabletes ir bāli zaļas ar 750, iegravētu vienā pusē.

Ranexa ir pieejams kastītēs ar 30, 60 vai 100 blisteru plāksnītēs iesaiņotām tabletēm vai arī plastmasas pudelēs pa 60 tabletēm katrā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

### **Ražotājs**

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Vācija

vai

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**

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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.