

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 375 mg ρανολαζίνης.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
Ωοειδές δισκίο, ανοικτού μπλε χρώματος, που έχει εγχάραξη 375 στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ranexa ενδείκνυται σε ενήλικες ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγγικές θεραπείες πρώτης γραμμής (όπως β-αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές του ασβεστίου).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Ranexa διατίθεται ως δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 375 mg, 500 mg, και 750 mg.

Ενήλικες: Η συνιστώμενη αρχική δόση Ranexa είναι 375 mg δύο φορές ημερησίως. Έπειτα από 2-4 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτηθεί στα 500 mg δύο φορές ημερησίως και, σύμφωνα με την απόκριση του ασθενούς, να τιτλοδοτηθεί περαιτέρω σε μέγιστη συνιστώμενη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν κάποιος ασθενής παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. ζάλη, ναυτία, ή έμετο), ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa σε 500 mg ή 375 mg δύο φορές ημερησίως. Εάν τα συμπτώματα δεν επιλυθούν έπειτα από την ελάττωση της δόσης, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp):

Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη) ή αναστολείς της P-gp (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία: Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, και 5.2). Το Ranexa αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία: Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Ranexa αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένοι: Η τιτλοδότηση δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη ρανολαζίνη λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.8).

Χαμηλό σωματικό βάρος: Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg). Η τιτλοδότηση δόσης σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, και 5.2).

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF): Η τιτλοδότηση δόσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή CHF (NYHA Τάξης III–IV) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ranexa σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Ranexa θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην συνθλίβονται, σπάζονται ή μασώνται. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Συγχορήγηση αντιαρρυθμικών Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη) ή Τάξης III (π.χ. δοφετιλίδη, σοταλόλη) εκτός της αμιοδαρόνης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση ή η ανοδική τιτλοδότηση σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή:

- Συγχορήγηση μέτριων αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Συγχορήγηση αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
- Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30–80 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ηλικιωμένοι (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (NYHA Τάξης III–IV) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με συνδυασμό αυτών των παραγόντων, αναμένονται επιπλέον αυξήσεις έκθεσης. Δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανόν να παρουσιαστούν. Εάν το Ranexa χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συνδυασμό διαφόρων τέτοιων παραγόντων, η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων συμβάντων θα πρέπει να είναι συχνή, η δόση να μειώνεται, και η θεραπεία να διακόπτεται, εάν απαιτείται.

Ο κίνδυνος για αυξημένη έκθεση που οδηγεί σε ανεπιθύμητα συμβάντα σε αυτές τις διαφορετικές υποομάδες είναι υψηλότερος σε ασθενείς με έλλειψη δραστηριότητας του CYP2D6 (με περιορισμένη

μεταβολική ικανότητα, PM) παρά σε άτομα με μεταβολική ικανότητα για το CYP2D6 (με εκτενή μεταβολική ικανότητα, EM) (βλ. παράγραφο 5.2). Οι παραπάνω προφυλάξεις βασίζονται στον κίνδυνο σε έναν CYP2D6 PM ασθενή, και χρειάζονται όταν δεν είναι γνωστή η κατάσταση CYP2D6. Υπάρχει μικρότερη ανάγκη για προφυλάξεις σε ασθενείς με κατάσταση CYP2D6 EM. Εάν η κατάσταση CYP2D6 του ασθενούς έχει προσδιοριστεί (π.χ. με προσδιορισμό γονότυπου) ή είναι προηγουμένως γνωστό ότι είναι EM, το Ranexa μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς όταν έχουν συνδυασμό διαφόρων από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου.

Παρατεταμένο διάστημα QT: Η ρανολαζίνη αναστέλλει το I_{Kr} και παρατείνει το διάστημα QTc με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Μια πληθυσμιακή ανάλυση συνδυασμένων δεδομένων από ασθενείς και υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι η κλίση της σχέσης συγκέντρωσης-QTc στο πλάσμα εκτιμήθηκε ότι είναι 2,4 msec ανά 1.000 ng/ml, που είναι περίπου ίσο με αύξηση κατά 2 έως 7 msec κατά το εύρος της συγκέντρωσης στο πλάσμα για ρανολαζίνη 500 έως 1.000 mg δύο φορές ημερησίως. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ιστορικό συγγενούς ή οικογενειακού συνδρόμου μακρού QT, ασθενών με γνωστή επίκτητη παράταση στο διάστημα QT, και ασθενών στους οποίους χορηγούνται φάρμακα που επηρεάζουν το διάστημα QTc (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα: Η συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A4 αναμένεται να οδηγήσει σε έλλειψη της αποτελεσματικότητας. Το Ranexa δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοϊίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλσαμόχορτο) (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία: Η νεφρική λειτουργία μειώνεται με την ηλικία και επομένως είναι σημαντικό να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία σε τακτά διαστήματα κατά τη θεραπεία με ρανολαζίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.8, και 5.2).

Νάτριο: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ρανολαζίνη

Αναστολείς του CYP3A4 ή της P-gr: Η ρανολαζίνη είναι ένα υπόστρωμα του κυτοχρώματος CYP3A4. Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης στο πλάσμα. Το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη δόση (π.χ. ναυτία, ζάλη) μπορεί επίσης να αυξηθεί με αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με κετοκοναζόλη 200 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε την AUC της ρανολαζίνης κατά 3,0 έως 3,9 φορές κατά τη θεραπεία με ρανολαζίνη. Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη, νεφαζοδόνη) με ρανολαζίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ο χυμός του γκρέιπφρουτ είναι επίσης ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4.

Η διλτιαζέμη (180 έως 360 mg άπαξ ημερησίως), ένας μετρίως ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 1,5 έως 2,4 φορές. Προσεκτική τιτλοδότηση του Ranexa συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται διλτιαζέμη και άλλοι μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη). Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η ρανολαζίνη είναι ένα υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr). Οι αναστολείς της P-gr (π.χ. κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη) αυξάνουν τα επίπεδα ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η βεραπαμίλη (120 mg τρεις φορές ημερησίως) αυξάνει τις συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 2,2 φορές. Προσεκτική τιτλοδότηση δόσης του Ranexa συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αναστολείς της P-gr. Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επαγωγείς του CYP3A4: Η ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως) μειώνει τις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά περίπου 95%. Η έναρξη της θεραπείας με το Ranexa θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη χορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλσαμόχορτο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP2D6: Η ρανολαζίνη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2D6, επομένως οι αναστολείς αυτού του ενζύμου μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η παροξετίνη, ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, σε δόση 20 mg άπαξ ημερησίως, αύξησε τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης 1000 mg δύο φορές ημερησίως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση κατά 1,2 φορά κατά μέσο όρο. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Σε επίπεδο δόσης 500 mg δύο φορές ημερησίως, η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 μπορεί να καταλήξει σε αύξηση στην AUC της ρανολαζίνης κατά περίπου 62%.

Οι επιδράσεις της ρανολαζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ρανολαζίνη είναι ένας μέτριος έως ισχυρός αναστολέας της P-gp και ένας ήπιος αναστολέας του CYP3A4, και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-gp ή CYP3A4 στο πλάσμα. Η κατανομή στους ιστούς φαρμάκων που μεταφέρονται από την P-gp μπορεί να αυξηθεί.

Προσαρμογή της δόσης των ευαίσθητων υποστρωμάτων CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη) και CYP3A4 υποστρωμάτων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να απαιτηθεί καθώς το Ranexa μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων αυτών.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ρανολαζίνη είναι ένας ήπιος αναστολέας του CYP2D6. Το RANEXA 750 αυξάνει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της μετοπρολόλης κατά 1,8. Ως εκ τούτου, η έκθεση σε μετοπρολόλη ή άλλα υποστρώματα CYP2D6 (π.χ. προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη ή, σε μικρότερο βαθμό, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά) μπορεί να είναι αυξημένη κατά τη συγχορήγηση με Ranexa, και μικρότερες δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να απαιτείται.

Το ενδεχόμενο για αναστολή του CYP2B6 δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με υποστρώματα CYP2B6 (π.χ. βουπροπρόνη, εφαβιρένζη, κυκλοφωσφαμίδη).

Διγοξίνη: Αύξηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στο πλάσμα κατά μέσο όρο 1,5 φορά έχει αναφερθεί όταν το Ranexa και η διγοξίνη συγχορηγούνται. Επομένως, τα επίπεδα διγοξίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται έπειτα από την έναρξη και τη λήξη της θεραπείας με το Ranexa.

Σιμβαστατίνη: Ο μεταβολισμός και η κάθαρση της σιμβαστατίνης εξαρτώνται κατά πολύ από το CYP3A4. Δόση Ranexa 1000 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της σιμβαστατίνης λακτόνης, του οξέος σιμβαστατίνης κατά περίπου 2 φορές. Η ραβδομύλυση έχει συσχετισθεί με υψηλές δόσεις σιμβαστατίνης και σύμφωνα με την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία, περιπτώσεις ραβδομύλυσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Ranexa και σιμβαστατίνη. Περιορισμός της δόσης της σιμβαστατίνης σε 20mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε δόση Ranexa.

Ατορβαστατίνη: Το Ranexa 1000mg, 2 φορές ημερησίως, αύξησε την C_{max} και την AUC της ατορβαστατίνης 80mg, 1 φορά ημερησίως, κατά 1.4 και 1.3 αντίστοιχα και αλλάξε την C_{max} και AUC των μεταβολίτων της ατορβαστατίνης λιγότερο από 35%. Περιορισμός της δόσης της ατορβαστατίνης και κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μπορεί να ληφθούν υπόψη κατά την χορήγηση του Ranexa.

Περιορισμός της δόσης άλλων στατινών, που μεταβολίζονται από την CYP3A4 (π.χ. Λοβαστατίνη) μπορεί να ληφθεί υπόψη κατά τη λήψη του Ranexa.

Τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους: αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του τακρόλιμους, ένα υπόστρωμα CYP3A4, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από χορήγηση ρανολαζίνης. Συνιστάται τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα να παρακολουθούνται όταν συγχωρηγούνται Rapexa και τακρόλιμους και ότι η δοσολογία του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα. Αυτό επίσης συνιστάται για άλλα CYP3A4 υποστρώματα με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους).

Φάρμακα που μεταφέρονται από τον οργανικό κατιονικό μεταφορέα -2 (OCT2): Η έκθεση του πλάσματος στη μετφορμίνη (1000mg 2 φορές την ημέρα) αυξήθηκε κατά 1.4 και 1.8 φορές σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όταν συγχωρηγήθηκε με Rapexa 500mg και 1000mg 2 φορές ημερησίως αντίστοιχα. Η έκθεση των άλλων υποστρωμάτων OCT2, περιλαμβανομένης χωρίς όμως να περιορίζεται στην πινδολόλη και την βαρενικλίνη, μπορεί να επηρεαστεί σε παρόμοιο βαθμό.

Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ότι η συγχωρηγούμενη θεραπεία ρανολαζίνης με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc ενδέχεται να προκαλέσει μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση και να αυξήσει τον πιθανό κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων περιλαμβάνουν ορισμένα αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), ορισμένα αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη), ερυθρομυκίνη, και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. ιμπραμίνη, δοξεπίνη, αμιτριπυλίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση: Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ρανολαζίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Rapexa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός: Είναι άγνωστο εάν η ρανολαζίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ρανολαζίνης στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ρανολαζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα: Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν δείχνουν δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της ρανολαζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Rapexa στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Rapexa ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, θολή όραση, διπλωπία, συγχυτική κατάσταση, μη φυσιολογικός συντονισμός και ψευδαισθήσεις (βλ. παράγραφο 4.8), που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν το Rapexa είναι γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και συχνά αναπτύσσονται εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας. Αυτές αναφέρθηκαν κατά τη Φάση 3 του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, η οποία περιλάμβανε συνολικά 1.030 ασθενείς με χρόνια στηθάγχη στους οποίους χορηγήθηκε Rapexa.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα, που θεωρούνται ότι το λιγότερο σχετίζονται πιθανώς με τη θεραπεία, καταγράφονται παρακάτω κατά οργανικό σύστημα, κατηγορία οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Οχι συχνές: ανορεξία, μειωμένη όρεξη, αφυδάτωση.

Σπάνιες: υπονατρίαμια

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: άγχος, αϋπνία, συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις.

Σπάνιες: αποπροσανατολισμός.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Όχι συχνές: λήθαργος, συγκοπή, υπαισθησία, υπνηλία, τρόμος, ζάλη θέσης παραισθησία.

Σπάνιες: αμνησία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, απώλεια συνείδησης, μη φυσιολογικός συντονισμός, διαταραχή βαδίσματος, παροσμία.

Μη γνωστές: μυόκλονος

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: θολή όραση, οπτική διαταραχή, διπλωπία.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: ίλιγγος, εμβοές.

Σπάνιες: έκπτωση της ακουστικής οξύτητας.

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: εξάψεις, υπόταση.

Σπάνιες: περιφερική ψυχρότητα, ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: δύσπνοια, βήχας, επίσταξη.

Σπάνιες: συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία.

Όχι συχνές: κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, δυσφορία του στομάχου.

Σπάνιες: παγκρεατίτιδα, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, στοματική υπαισθησία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: κνησμός, υπερίδρωση.

Σπάνιες: αγγειοίδημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, κρύος ιδρώτας, εξάνθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: πόνος στα άκρα, μυϊκές κράμπες, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: δυσουρία, αιματουρία, χρωματουρία.

Σπάνιες: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, κατακράτηση ούρων.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: στυτική δυσλειτουργία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: εξασθένηση.

Όχι συχνές: κόπωση, περιφερικό οίδημα.

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, παρατεταμένο διορθωμένο διάστημα QT, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ή λευκών αιμοσφαιρίων, μειωμένο σωματικό βάρος.

Σπάνιες: αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν γενικά παρόμοιο στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Σε αυτή της μακράς διάρκειας μελέτη, αναφέρθηκε επίσης οξεία νεφρική ανεπάρκεια με συχνότητα εμφάνισης λιγότερο από 1% στους ασθενείς με placebo και με ranolazine. Αξιολογήσεις σε ασθενείς οι οποίοι ενδεχομένως να θεωρούνται υψηλότερου κίνδυνου για παρουσίαση ανεπιθύμητων συμβάντων όταν τους χορηγούνται άλλα αντιστηθαγικά φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. ασθενείς με διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I και II, ή αποφρακτική νόσο των αεραγωγών, επιβεβαίωσαν ότι οι καταστάσεις αυτές δεν σχετίζονταν με κλινικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων.

Αυξημένη επίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων παρατηρήθηκε ανάμεσα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ranolazine στη μελέτη RIVER-PCI (PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) (βλ. παράγραφο 5.1) όπου ασθενείς με ατελή επαναγγείωση μετά-PCI έλαβαν ranolazine έως 1000mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (placebo) για περίπου 70 εβδομάδες. Σε αυτήν τη μελέτη, υπήρχε υψηλότερη συχνότητα αναφορών για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα με ρανολαζίνη (2,2% έναντι 1,0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Επίσης, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο συνέβη συχνότερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ranolazine 1000 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,0% έναντι 0,2% αντίστοιχα). ωστόσο, η επίπτωση εγκεφαλικού ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (ranolazine 1,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,5%).

Ηλικιωμένοι, νεφρική δυσλειτουργία, και χαμηλό σωματικό βάρος: Γενικά, ανεπιθύμητα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, αυτά τα είδη συμβάντων σε αυτές τις υποομάδες ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό. Από τα πιο συχνά αναφερόμενα, τα ακόλουθα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά με το Ranexa (διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες) σε ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) παρά σε νεότερους (ηλικίας < 75 ετών): δυσκοιλιότητα (8% έναντι 5%), ναυτία (6% έναντι 3%), υπόταση (5% έναντι 1%), και έμετος (4% έναντι 1%).

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 -80 ml/min) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min), τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα και οι διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες περιλάμβαναν: δυσκοιλιότητα (8% έναντι 4%), ζάλη (7% έναντι 5%), και ναυτία (4% έναντι 2%).

Γενικά, το είδος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg) ήταν παρόμοια με εκείνα σε ασθενείς με υψηλότερο σωματικό βάρος (> 60 kg). Ωστόσο, οι διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες των ακόλουθων συχνών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος παρά σε βαρύτερους ασθενείς: ναυτία (14% έναντι 2%), έμετος (6% έναντι 1%), και υπόταση (4% έναντι 2%).

Εργαστηριακά ευρήματα: Μικρές, κλινικά ασήμαντες, αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα κρεατινίνης ορού έχουν παρατηρηθεί σε υγιή άτομα και σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranexa. Δεν υπήρχε νεφρική τοξικότητα που να σχετίζεται με αυτά τα ευρήματα. Μια μελέτη για τη νεφρική λειτουργία σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης, χωρίς μεταβολή στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης συμβατό με αναστολή της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη ανεκτικότητας υψηλής από του στόματος δόσης σε ασθενείς με στηθάγχη, η συχνότητα εμφάνισης ζάλης, ναυτίας, και εμέτου αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπρόσθετα αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων, παρατηρήθηκε διπλωπία, λήθαργος, και συγκοπή σε μια μελέτη ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας σε υγιείς εθελοντές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα

πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Περίπου το 62% της ρανολαζίνης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες πλάσματος, και επομένως, η πλήρης κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης είναι απίθανη.

Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, υπήρξαν αναφορές σκόπιμης υπερδοσολογίας μόνο με Ranexa ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με θανατηφόρα/ος έκβαση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα καρδιακά σκευάσματα, κωδικός ATC: C01EB18

Μηχανισμός δράσης: Ο μηχανισμός δράσης της ρανολαζίνης είναι γενικά άγνωστος. Η ρανολαζίνη ενδέχεται να έχει ορισμένες αντιστηθαγικές επιδράσεις μέσω αναστολής των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου στα καρδιακά κύτταρα. Αυτό μειώνει την ενδοκυτταρική συσσώρευση νατρίου και συνεπώς μειώνει την ενδοκυτταρική υπερφόρτωση με ασβέστιο. Η ρανολαζίνη, μέσω της δράσης της να μειώνει τα επαναπολωτικά ρεύματα ιόντων νατρίου, θεωρείται ότι μειώνει αυτές τις ενδοκυτταρικές ιοντικές ανισορροπίες κατά την ισχαιμία. Αυτή η μείωση σε κυτταρική υπερφόρτωση με ασβέστιο αναμένεται να βελτιώσει τη χαλάρωση του μυοκαρδίου και επομένως να μειώσει τη διαστολική δυσκαμψία της αριστερής κοιλίας. Κλινική ένδειξη της αναστολής των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου από τη ρανολαζίνη παρέχεται από σημαντική βράχυνση του διαστήματος QTc και από βελτίωση στη διαστολική χαλάρωση σε μια ανοικτή μελέτη 5 ασθενών με σύνδρομο μακρού QT (LQT3 έχοντας την SCN5A ΔΚΡQ γονιδιακή μετάλλαξη).

Αυτές οι επιδράσεις δεν εξαρτώνται από τις μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό, στην αρτηριακή πίεση ή στην αγγειοδιαστολή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αιμοδυναμικές επιδράσεις: Ελάχιστες μειώσεις στο μέσο καρδιακό ρυθμό (< 2 κτύποι ανά λεπτό) και στη μέση συστολική αρτηριακή πίεση (< 3 mmHg) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ρανολαζίνη είτε μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ελεγχόμενες μελέτες.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές επιδράσεις: Αυξήσεις στο διάστημα QT σχετιζόμενες με τη δόση και τη συγκέντρωση πλάσματος (περίπου 6 msec στα 1.000 mg δύο φορές ημερησίως), μειώσεις στο εύρος κύματος T και σε ορισμένες περιπτώσεις κόμβωση των κυμάτων T έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranexa. Αυτές οι επιδράσεις της ρανολαζίνης στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας πιστεύεται ότι προκύπτουν από αναστολή των ταχέων επανορθωτικών ρευμάτων ιόντων καλίου, η οποία παρατείνει το δυναμικό δράσης της κοιλίας και από αναστολή των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου, η οποία μικραίνει το δυναμικό δράσης της κοιλίας. Μια πληθυσμιακή ανάλυση συνδυασμένων δεδομένων από 1.308 ασθενείς και υγιείς εθελοντές κατέδειξε μέση αύξηση στο QTc από τη βασική γραμμή κατά 2,4 msec ανά 1000 ng/ml συγκέντρωσης ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η τιμή αυτή είναι συνεπής με τα δεδομένα από πιλοτικές κλινικές μελέτες, όπου οι μέσες αλλαγές από τη βασική γραμμή στο QTcF (τύπος του Fridericia) έπειτα από δόσεις 500 και 750 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 1,9 και 4,9 msec, αντιστοίχως. Η κλίση είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία.

Σε μια μεγάλη μελέτη έκβασης (MERLIN-TIMI 36) σε 6.560 ασθενείς με ACS με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST UA/NSTEMI, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ του Ranexa και του εικονικού φαρμάκου στον κίνδυνο θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,99), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός

κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,87), ή στη συχνότητα συμπτωματικά τεκμηριωμένων αρρυθμιών (3,0% έναντι 3,1%).

Δεν παρατηρήθηκαν προαρρυθμικές επιδράσεις σε 3.162 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranexa βάσει μιας 7ήμερης παρακολούθησης Holter στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Υπήρξε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς στους χορηγήθηκε το Ranexa (80%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (87%), περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας ≥ 8 κτύπους (5% έναντι 8%).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Κλινικές μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Ranexa στη θεραπεία ασθενών με χρόνια στηθάγχη, χρησιμοποιούμενο είτε μόνο είτε όταν το όφελος από άλλα αντιστηθαγικά φαρμακευτικά προϊόντα ήταν υποβέλτιστο.

Στην πιλοτική μελέτη, CARISA, το Ranexa προστέθηκε στη θεραπεία με ατενολόλη 50 mg άπαξ ημερησίως, αμλοδιπίνη 5 mg άπαξ ημερησίως, ή διλτιαζέμη 180 mg άπαξ ημερησίως. Οκτακόσιοι είκοσι τρεις ασθενείς (23% γυναίκες) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία διάρκειας 12 εβδομάδων με χορήγηση Ranexa 750 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Το Ranexa κατέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο σε παρατεταμένο χρόνο άσκησης σε κατάσταση ύφεσης σε 12 εβδομάδες και για τις δύο δόσεις που μελετήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία. Ωστόσο, δεν υπήρξε διαφορά στη διάρκεια της άσκησης μεταξύ των δύο δόσεων (24 δευτερόλεπτα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, $p \leq 0,03$).

Το Ranexa είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των επεισοδίων στηθάγχης ανά εβδομάδα και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης βραχείας δράσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναπτύχθηκε ανοχή στη ρανολαζίνη κατά τη θεραπεία και δεν παρατηρήθηκε ξανά αύξηση στα στηθαγικά επεισόδια έπειτα από απότομη διακοπή. Η βελτίωση της διάρκειας της άσκησης στις γυναίκες ήταν περίπου 33% της βελτίωσης στους άντρες στο επίπεδο δόσης των 1.000 mg δύο φορές ημερησίως. Ωστόσο, άντρες και γυναίκες είχαν παρόμοιες μειώσεις στη συχνότητα επεισοδίων στηθάγχης και κατανάλωσης νιτρογλυκερίνης. Δεδομένων των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και της παρόμοιας αποτελεσματικότητας στα 750 και 1000 mg δύο φορές ημερησίως, συνιστάται μέγιστη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε μια δεύτερη μελέτη, την ERICA, το Ranexa προστέθηκε στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (η μέγιστη επισημασμένη δόση). Πεντακόσιοι εξήντα πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μια αρχική δόση Ranexa 500 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 1 εβδομάδα, και ακολούθησαν 6 εβδομάδες θεραπείας με Ranexa 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, πέραν της συγχορηγούμενης θεραπείας με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως. Επιπρόσθετα, το 45% του πληθυσμού της μελέτης έλαβε επίσης νιτρώδη μακράς δράσεως. Το Ranexa είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των επεισοδίων στηθάγχης ανά εβδομάδα ($p = 0,028$) και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης βραχείας δράσης ($p = 0,014$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ο μέσος αριθμός τόσο των επεισοδίων στηθάγχης όσο και των δισκίων νιτρογλυκερίνης που καταναλώθηκαν μειώθηκε κατά περίπου ένα ανά εβδομάδα.

Στην κύρια μελέτη εύρεσης δοσολογίας, MARISA, η ρανολαζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία. Εκατόν ενενήντα ένας ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με χορήγηση Ranexa 500 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως, 1.500 mg δύο φορές ημερησίως, και εικονικό φάρμακο, καθένα για μια εβδομάδα σε διασταυρούμενο σχεδιασμό. Το Ranexa ήταν σημαντικά ανώτερο του εικονικού φαρμάκου στην παράταση του χρόνου άσκησης, του χρόνου στηθάγχης, και του χρόνου σε 1 mm κατάσπαση του διαστήματος ST σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν με παρατηρούμενη σχέση δόσης-απόκρισης. Η βελτίωση στη διάρκεια της άσκησης ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και για τις τρεις δόσεις ρανολαζίνης από 24 δευτερόλεπτα στα 500 mg δύο φορές ημερησίως έως 46 δευτερόλεπτα στα 1500 mg δύο φορές ημερησίως, παρουσιάζοντας απόκριση που σχετίζεται με τη δόση. Στη μελέτη αυτή, η διάρκεια της άσκησης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των 1.500 mg. Ωστόσο, υπήρξε μια δυσανάλογη αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες, και η δόση των 1.500 mg δεν μελετήθηκε περαιτέρω.

Σε μια μεγάλη μελέτη έκβασης (MERLIN-TIMI 36) σε 6.560 ασθενείς με ACS με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (UA/NSTEMI), δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,99), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,87), ή στη συχνότητα συμπτωματικά τεκμηριωμένων αρρυθμιών (3,0% έναντι 3,1%) μεταξύ του Ranexa και του εικονικού φαρμάκου όταν προστέθηκε στην τυπική ιατρική θεραπεία (όπου περιλαμβάνονταν β αποκλειστές, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα λιπίδια, και αναστολείς MEA). Περίπου οι μισοί ασθενείς στην MERLIN-TIMI 36 είχαν ιστορικό στηθάγχης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διάρκεια της άσκησης ήταν 31 δευτερόλεπτα μεγαλύτερη στους ασθενείς που έπαιρναν ρανολαζίνη έναντι των ασθενών που έπαιρναν εικονικό φάρμακο ($p = 0,002$). Το ερωτηματολόγιο του Σηάτλ για τη στηθάγχη έδειξε σημαντικές επιδράσεις σε διάφορες διαστάσεις, περιλαμβανομένης της συχνότητας της στηθάγχης ($p < 0,001$), σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Μόνο μια μικρή αναλογία μη καυκάσιων περιλήφθηκε στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε μη καυκάσιους.

Σε μία φάση 3, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθοδηγούμενη από συμβάντα μελέτη (RIVER-PCI) σε 2604 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ιστορικό χρόνιας στηθάγχης και ατελούς επαναγγείωσης μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν έως τα 1000 mg δύο φορές ημερησίως (δοσολογία μη εγκεκριμένη στην παρούσα ΠΧΠ). Καμία σημαντική διαφορά δεν σημειώθηκε στο σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την πρώτη επαναγγείωση εξαιτίας ισχαιμίας ή νοσηλείας εξαιτίας ισχαιμίας χωρίς επαναγγείωση) στην ομάδα της ρανολαζίνης (26,2%) έναντι της ομάδας με εικονικό φάρμακο (28,3%) αναλογία κινδύνου 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Ο κίνδυνος θνητότητας όλων των αιτιών, ο καρδιαγγειακός θάνατος ή μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) και η νοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας στον συνολικό πληθυσμό, ωστόσο, τα MACE αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς ≥ 75 ετών που θεραπεύονταν με ρανολαζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (17,0% έναντι 11,3%, αντίστοιχα): επιπλέον υπήρχε μία αριθμητική αύξηση στη θνητότητα από κάθε αιτία σε ασθενείς ≥ 75 ετών (9,2% έναντι 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση Ranexa, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C_{max}) παρατηρήθηκαν συνήθως μεταξύ 2 και 6 ωρών. Σταθερή κατάσταση γενικά επιτυγχάνεται εντός 3 ημερών με δοσολογία δύο φορές ημερησίως.

Απορρόφηση: Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ρανολαζίνης έπειτα από του στόματος χορήγηση δισκίων ρανολαζίνης άμεσης αποδέσμευσης κυμαινόταν από 35%–50%, με μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Η έκθεση στο Ranexa αυξάνει περισσότερο από αναλογικά με τη δόση. Υπήρχε αύξηση κατά 2,5 έως 3 φορές της AUC σε σταθερή κατάσταση καθώς η δόση αυξήθηκε από 500 mg σε 1000 mg δύο φορές ημερησίως. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} σε σταθερή κατάσταση ήταν, κατά μέσο όρο, περίπου 1770 (SD 1040) ng/ml, και η AUC_{0-12} σε σταθερή κατάσταση ήταν, κατά μέσο όρο, 13.700 (SD 8290) ng x h/ml, έπειτα από μια δόση των 500 mg δύο φορές ημερησίως. Η τροφή δεν επηρεάζει το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της ρανολαζίνης.

Κατανομή: Περίπου το 62% της ρανολαζίνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη και ασθενώς στην αλβουμίνη. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 180 l.

Αποβολή: Η ρανολαζίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Λιγότερο από το 5% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα και στα κόπρανα. Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος δόσης 500 mg [^{14}C]-ρανολαζίνης σε υγιή άτομα, το 73% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 25% στα κόπρανα.

Η κάθαρση της ρανολαζίνης είναι δοσοεξαρτώμενη, και μειώνεται με αυξημένη δόση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απέκκριση είναι περίπου 2–3 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση. Η τελική ημίσεια ζωή σε σταθερή κατάσταση έπειτα από του στόματος χορήγηση ρανολαζίνης ήταν περίπου 7 ώρες, λόγω της περιορισμένης απέκκρισης εξαιτίας του ρυθμού απορρόφησης.

Βιομετασχηματισμός: Η ρανολαζίνη υποβάλλεται σε ταχύ και εκτεταμένο μεταβολισμό. Σε υγιείς νεαρούς ενήλικες, η ρανολαζίνη εξηγεί το 13% περίπου της ραδιενέργειας στο πλάσμα έπειτα από εφάπαξ από του στόματος δόση 500 mg [¹⁴C]-ρανολαζίνης. Ένας μεγάλος αριθμός μεταβολιτών έχει αναγνωριστεί στο ανθρώπινο πλάσμα (47 μεταβολίτες), στα ούρα (>100 μεταβολίτες), και στα κόπρανα (25 μεταβολίτες). Δεκατέσσερις κύριες οδοί έχουν αναγνωριστεί εκ των οποίων η Ο-δεμεθυλίωση και η Ν-αποαλκυλίωση είναι οι πιο σημαντικές. *In vitro* μελέτες χρησιμοποιώντας ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος υποδεικνύουν ότι η ρανολαζίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, αλλά και από το CYP2D6. Στα 500 mg δύο φορές ημερησίως, τα άτομα με έλλειψη δραστηριότητας του CYP2D6 (με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, PM) είχαν 62% υψηλότερη AUC από ό,τι τα άτομα με μεταβολική ικανότητα για το CYP2D6 (με εκτενή μεταβολική ικανότητα, EM). Η αντίστοιχη διαφορά στη δόση των 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 25%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η επιρροή των διαφόρων παραγόντων στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης αποτιμήθηκε σε μια φαρμακοκινητική αξιολόγηση πληθυσμού σε 928 στηθαγχικούς ασθενείς και σε υγιή άτομα.

Επιδράσεις φύλου: Το φύλο δεν είχε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η ηλικία από μόνη της δεν είχε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη ρανολαζίνη λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία.

Σωματικό βάρος: Σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 70 kg, η έκθεση υπολογίστηκε ότι είναι περίπου 1,4 φορές υψηλότερη σε άτομα που ζυγίζουν 40 kg.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF): Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) NYHA Τάξης III και IV υπολογίστηκε ότι έχει περίπου 1,3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε μια μελέτη που αξιολογούσε την επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης, η AUC της ρανολαζίνης ήταν κατά μέσο όρο 1,7 έως 2 φορές υψηλότερη σε άτομα με ήπια, μέτρια, και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Υπήρχε μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων στην AUC σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Η AUC των μεταβολιτών αυξήθηκε με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η AUC ενός φαρμακολογικά ενεργού μεταβολίτη της ρανολαζίνης ήταν 5 φορές αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, υπολογίστηκε αύξηση κατά 1,2 φορά στην έκθεση στη ρανολαζίνη σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 40 ml/min). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 10–30 ml/min), υπολογίστηκε αύξηση κατά 1,3 έως 1,8 φορές στην έκθεση στη ρανολαζίνη.

Η επιρροή της αιμοδιύλισης στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης δεν αξιολογήθηκε.

Ηπατική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ρανολαζίνη ήταν ανεπηρέαστη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αλλά αυξήθηκε κατά 1,8 φορά σε ασθενείς με μέτρια δυσλειτουργία. Η παράταση του διαστήματος QT ήταν πιο έντονη σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ρανολαζίνης δεν έχουν μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (< 18 έτη).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, ήταν οι ακόλουθες: Η ρανολαζίνη σχετίστηκε με σπασμούς και αυξημένη θνησιμότητα σε αρουραίους και σκύλους σε συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 3 φορές υψηλότερες από την προτεινόμενη μέγιστη κλινική δόση.

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους υπέδειξαν ότι η θεραπεία σχετίστηκε με επινεφριδιακές μεταβολές σε εκθέσεις ελαφρώς υψηλότερες από εκείνες που παρουσιάστηκαν σε κλινικούς ασθενείς. Η επίδραση αυτή σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο πλάσμα. Δεν έχουν αναγνωριστεί παρόμοιες μεταβολές στον άνθρωπο. Δεν σημειώθηκε επίδραση στον φλοιοεπινεφριδιακό άξονα στον άνθρωπο.

Σε μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε δόσεις ρανολαζίνης έως 50 mg/kg/ημέρα (150 mg/m²/ημέρα) σε ποντικούς και 150 mg/kg/ημέρα (900 mg/m²/ημέρα) σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης οποιωνδήποτε τύπων όγκου. Αυτές οι δόσεις είναι ισοδύναμες με 0,1 και 0,8 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 2 γραμμαρίων σε mg/m² βάση, και αντιπροσωπεύουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις σε αυτά τα είδη.

Σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η από του στόματος χορήγηση ρανολαζίνης που προκάλεσε έκθεση (AUC) 3,6 φορές ή 6,6 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη σε ανθρώπους, αντίστοιχα, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα.

Διεξήχθησαν μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κονίκλους: δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα έμβρυα κονίκλου όταν οι μητέρες εκτέθηκαν σε ρανολαζίνη με επίπεδα πλάσματος (AUC) παρόμοια με τα αναμενόμενα επίπεδα σε ανθρώπους. Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα έμβρυα όταν οι μητέρες εκτέθηκαν σε επίπεδα 2 φορές μεγαλύτερα (AUC) από τα αναμενόμενα σε ανθρώπους, ενώ μειωμένο βάρος εμβρύου και μειωμένη οστεοποίηση παρατηρήθηκαν όταν η έκθεση των μητέρων ήταν 7,5 φορές από εκείνη που λήφθηκε σε ανθρώπους. Η μεταγεννητική θνησιμότητα των νεογνών δεν καταγράφηκε όταν η έκθεση των θηλαζουσών μητέρων ήταν 1,3 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη στους ανθρώπους, ενώ σε 3 φορές υψηλότερη έκθεση καταγράφηκε μεταγεννητική θνησιμότητα, ταυτόχρονα με αποδεικτικά στοιχεία για την απέκκριση ρανολαζίνης στο γάλα στους αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεογέννητους αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Έκδοχα για όλα τα δισκία ρανολαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Κηρός καρναούβης

Υπρομελλόζη

Μαγνήσιο στεατικό

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υδροξείδιο νατρίου

Διοξείδιο τιτανίου

Επιπρόσθετα έκδοχα για δισκίο των 375 mg:

Macrogol

Πολυσορβικό 80

Κυανό #2/Ινδικοκαρμίνιο αργιλούχος λάκα (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασία κυψέλης: 5 χρόνια

Συσκευασία φιάλης: 4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PVC/PVDC/αλουμίνιο των 15 ή 20 δισκίων ανά καρτέλα κυψέλης. Κάθε κουτί περιέχει 2, 3 ή 5 καρτέλες κυψέλης (30, 60, ή 100 δισκία) ή μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας που περιέχει 60 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Λουξεμβούργο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/462/001 60 δισκία σε συσκευασία κυψέλης

EU/1/08/462/002 60 δισκία σε φιάλη

EU/1/08/462/007 30 δισκία σε συσκευασία κυψέλης

EU/1/08/462/008 100 δισκία σε συσκευασία κυψέλης

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιουλίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Μαρτίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> .

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg ρανολαζίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ωοειδές δισκίο, ανοικτού πορτοκαλί χρώματος, που έχει εγχάραξη 500 στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ranexa ενδείκνυται σε ενήλικες ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής (όπως β-αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές του ασβεστίου).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία:

Το Ranexa διατίθεται ως δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 375 mg, 500 mg, και 750 mg.

Ενήλικες: Η συνιστώμενη αρχική δόση Ranexa είναι 375 mg δύο φορές ημερησίως. Έπειτα από 2-4 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτηθεί στα 500 mg δύο φορές ημερησίως και, σύμφωνα με την απόκριση του ασθενούς, να τιτλοδοτηθεί περαιτέρω σε μέγιστη συνιστώμενη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν κάποιος ασθενής παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. ζάλη, ναυτία, ή έμετο), ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa σε 500 mg ή 375 mg δύο φορές ημερησίως. Εάν τα συμπτώματα δεν επιλυθούν έπειτα από την ελάττωση της δόσης, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp):

Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη) ή αναστολείς της P-gp (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία: Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, και 5.2). Το Ranexa αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία: Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Ranexa αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένοι: Η τιτλοδότηση δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη ρανολαζίνη λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.8).

Χαμηλό σωματικό βάρος: Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg). Η τιτλοδότηση δόσης σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, και 5.2).

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF): Η τιτλοδότηση δόσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή CHF (NYHA Τάξης III-IV) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ranexa σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης:

Τα δισκία Ranexa θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην συνθλίβονται, σπάζονται ή μασώνται. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Συγχορήγηση αντιαρρυθμικών Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη) ή Τάξης III (π.χ. δοφετιλίδη, σοταλόλη) εκτός της αμιοδαρόνης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση ή η ανοδική τιτλοδότηση σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή:

- Συγχορήγηση μέτριων αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Συγχορήγηση αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
- Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30–80 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ηλικιωμένοι (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (NYHA Τάξης III-IV) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με συνδυασμό αυτών των παραγόντων, αναμένονται επιπλέον αυξήσεις έκθεσης. Δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανόν να παρουσιαστούν. Εάν το Ranexa χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συνδυασμό διαφόρων τέτοιων παραγόντων, η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων συμβάντων θα πρέπει να είναι συχνή, η δόση να μειώνεται, και η θεραπεία να διακόπτεται, εάν απαιτείται.

Ο κίνδυνος για αυξημένη έκθεση που οδηγεί σε ανεπιθύμητα συμβάντα σε αυτές τις διαφορετικές υποομάδες είναι υψηλότερος σε ασθενείς με έλλειψη δραστηριότητας του CYP2D6 (με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, PM) παρά σε άτομα με μεταβολική ικανότητα για το CYP2D6 (με εκτενή μεταβολική ικανότητα, EM) (βλ. παράγραφο 5.2). Οι παραπάνω προφυλάξεις βασίζονται στον κίνδυνο σε έναν CYP2D6 PM ασθενή, και χρειάζονται όταν δεν είναι γνωστή η κατάσταση CYP2D6. Υπάρχει μικρότερη ανάγκη για προφυλάξεις σε ασθενείς με κατάσταση CYP2D6 EM. Εάν η κατάσταση CYP2D6 του ασθενούς έχει προσδιοριστεί (π.χ. με προσδιορισμό γονότυπου) ή είναι προηγουμένως γνωστό ότι είναι EM, το Ranexa μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς όταν έχουν συνδυασμό διαφόρων από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου.

Παρατεταμένο διάστημα QT: Η ρανολαζίνη αναστέλλει το I_{Kr} και παρατείνει το διάστημα QTc με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Μια πληθυσμιακή ανάλυση συνδυασμένων δεδομένων από ασθενείς και υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι η κλίση της σχέσης συγκέντρωσης-QTc στο πλάσμα εκτιμήθηκε ότι είναι 2,4 msec ανά 1.000 ng/ml, που είναι περίπου ίσο με αύξηση κατά 2 έως 7 msec κατά το εύρος της συγκέντρωσης στο πλάσμα για ρανολαζίνη 500 έως 1.000 mg δύο φορές ημερησίως. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ιστορικό συγγενούς ή οικογενειακού συνδρόμου μακρού QT, ασθενών με γνωστή επίκτητη παράταση στο διάστημα QT, και ασθενών στους οποίους χορηγούνται φάρμακα που επηρεάζουν το διάστημα QTc (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα: Η συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A4 αναμένεται να οδηγήσει σε έλλειψη της αποτελεσματικότητας. Το Ranexa δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλσαμόχορτο) (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία: Η νεφρική λειτουργία μειώνεται με την ηλικία και επομένως είναι σημαντικό να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία σε τακτά διαστήματα κατά τη θεραπεία με ρανολαζίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.8, και 5.2).

Νάτριο: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ρανολαζίνη

Αναστολείς του CYP3A4 ή της P-grp: Η ρανολαζίνη είναι ένα υπόστρωμα του κυτοχρώματος CYP3A4. Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης στο πλάσμα. Το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη δόση (π.χ. ναυτία, ζάλη) μπορεί επίσης να αυξηθεί με αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με κετοκοναζόλη 200 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε την AUC της ρανολαζίνης κατά 3,0 έως 3,9 φορές κατά τη θεραπεία με ρανολαζίνη. Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη) με ρανολαζίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ο χυμός του γκρέιπφρουτ είναι επίσης ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4.

Η διλτιαζέμη (180 έως 360 mg άπαξ ημερησίως), ένας μετρίως ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 1,5 έως 2,4 φορές. Προσεκτική τιτλοδότηση του Ranexa συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται διλτιαζέμη και άλλοι μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη). Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η ρανολαζίνη είναι ένα υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-grp). Οι αναστολείς της P-grp (π.χ. κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη) αυξάνουν τα επίπεδα ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η βεραπαμίλη (120 mg τρεις φορές ημερησίως) αυξάνει τις συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 2,2 φορές. Προσεκτική τιτλοδότηση δόσης του Ranexa συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους

χορηγούνται αναστολείς της P-*gp*. Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επαγωγείς του CYP3A4: Η ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως) μειώνει τις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά περίπου 95%. Η έναρξη της θεραπείας με το Ranexa θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη χορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλσαμόχορτο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP2D6: Η ρανολαζίνη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2D6, επομένως οι αναστολείς αυτού του ενζύμου μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η παροξετίνη, ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, σε δόση 20 mg άπαξ ημερησίως, αύξησε τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης 1000 mg δύο φορές ημερησίως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση κατά 1,2 φορά κατά μέσο όρο. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Σε επίπεδο δόσης 500 mg δύο φορές ημερησίως, η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 μπορεί να καταλήξει σε αύξηση στην AUC της ρανολαζίνης κατά περίπου 62%.

Οι επιδράσεις της ρανολαζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ρανολαζίνη είναι ένας μέτριος έως ισχυρός αναστολέας της P-*gp* και ένας ήπιος αναστολέας του CYP3A4, και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-*gp* ή CYP3A4 στο πλάσμα. Η κατανομή στους ιστούς φαρμάκων που μεταφέρονται από την P-*gp* μπορεί να αυξηθεί.

Προσαρμογή της δόσης των ευαίσθητων υποστρωμάτων CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη) και CYP3A4 υποστρωμάτων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να απαιτηθεί καθώς το Ranexa μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων αυτών.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ρανολαζίνη είναι ένας ήπιος αναστολέας του CYP2D6. Το RANEXA 750 αυξάνει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της μετοπρολόλης κατά 1,8. Ως εκ τούτου, η έκθεση σε μετοπρολόλη ή άλλα υποστρώματα CYP2D6 (π.χ. προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη ή, σε μικρότερο βαθμό, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά) μπορεί να είναι αυξημένη κατά τη συγχορήγηση με Ranexa, και μικρότερες δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να απαιτείται.

Το ενδεχόμενο για αναστολή του CYP2B6 δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με υποστρώματα CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη, εφαιβιρένζη, κυκλοφωσφαμίδη).

Διγοξίνη: Αύξηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στο πλάσμα κατά μέσο όρο 1,5 φορά έχει αναφερθεί όταν το Ranexa και η διγοξίνη συγχορηγούνται. Επομένως, τα επίπεδα διγοξίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται έπειτα από την έναρξη και τη λήξη της θεραπείας με το Ranexa.

Σιμβαστατίνη: Ο μεταβολισμός και η κάθαρση της σιμβαστατίνης εξαρτώνται κατά πολύ από το CYP3A4. Δόση Ranexa 1000 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της σιμβαστατίνης λακτόνης, του οξέος σιμβαστατίνης κατά περίπου 2 φορές. Η ραβδομύλωση έχει συσχετισθεί με υψηλές δόσεις σιμβαστατίνης και σύμφωνα με την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία, περιπτώσεις ραβδομύλωσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Ranexa και σιμβαστατίνη. Περιορισμός της δόσης της σιμβαστατίνης σε 20mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε δόση Ranexa.

Ατορβαστατίνη: Το Ranexa 1000mg, 2 φορές ημερησίως, αύξησε την C_{max} και την AUC της ατορβαστατίνης 80mg, 1 φορά ημερησίως, κατά 1.4 και 1.3 αντίστοιχα και αλλάξε την C_{max} και AUC των μεταβολιτών της ατορβαστατίνης λιγότερο από 35%. Περιορισμός της δόσης της ατορβαστατίνης και κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μπορεί να ληφθούν υπόψη κατά την χορήγηση του Ranexa.

Περιορισμός της δόσης άλλων στατινών, που μεταβολίζονται από την CYP3A4 (π.χ. Λοβαστατίνη) μπορεί να ληφθεί υπόψη κατά τη λήψη του Ranexa.

Τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους: αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του τακρόλιμους, ένα υπόστρωμα CYP3A4, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από χορήγηση ρανολαζίνης. Συνιστάται τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα να παρακολουθούνται όταν συγχωρηγούνται Rapexa και τακρόλιμους και ότι η δοσολογία του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα. Αυτό επίσης συνιστάται για άλλα CYP3A4 υποστρώματα με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους).

Φάρμακα που μεταφέρονται από τον οργανικό κατιονικό μεταφορέα -2 (OCT2): Η έκθεση του πλάσματος στη μεφορμίνη (1000mg 2 φορές την ημέρα) αυξήθηκε κατά 1.4 και 1.8 φορές σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όταν συγχωρηγήθηκε με Rapexa 500mg και 1000mg 2 φορές ημερησίως αντίστοιχα. Η έκθεση των άλλων υποστρωμάτων OCT2, περιλαμβανομένης χωρίς όμως να περιορίζεται στην πινδολόλη και την βαρενικλίνη, μπορεί να επηρεαστεί σε παρόμοιο βαθμό.

Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ότι η συγχωρηγούμενη θεραπεία ρανολαζίνης με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc ενδέχεται να προκαλέσει μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση και να αυξήσει τον πιθανό κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων περιλαμβάνουν ορισμένα αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), ορισμένα αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη), ερυθρομυκίνη, και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. ιμιπραμίνη, δοξεπίνη, αμιτριπτυλίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση: Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ρανολαζίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Rapexa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός: Είναι άγνωστο εάν η ρανολαζίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ρανολαζίνης στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ρανολαζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα: Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν δείχνουν δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3.). Η επίδραση της ρανολαζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Rapexa στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Rapexa ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, θολή όραση, διπλωπία, συγχυτική κατάσταση, μη φυσιολογικός συντονισμός και ψευδαισθήσεις (βλ. παράγραφο 4.8), που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν το Rapexa είναι γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και συχνά αναπτύσσονται εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας. Αυτές αναφέρθηκαν κατά τη Φάση 3 του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, η οποία περιλάμβανε συνολικά 1.030 ασθενείς με χρόνια στηθάγχη στους οποίους χορηγήθηκε Rapexa.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα, που θεωρούνται ότι το λιγότερο σχετίζονται πιθανώς με τη θεραπεία, καταγράφονται παρακάτω κατά οργανικό σύστημα, κατηγορία οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Οχι συχνές: ανορεξία, μειωμένη όρεξη, αφυδάτωση.

Σπάνιες: Υπονατρίαμια

Ψυχιατρικές διαταραχές

Οχι συχνές: άγχος, αϋπνία, συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις.

Σπάνιες: αποπροσανατολισμός.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Οχι συχνές: λήθαργος, συγκοπή, υπαισθησία, υπνηλία, τρόμος, ζάλη θέσης, παραισθησία.

Σπάνιες: αμνησία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, απώλεια συνείδησης, μη φυσιολογικός συντονισμός, διαταραχή βαδίσματος παροσμια.

Μη γνωστές: μυόκλονος

Οφθαλμικές διαταραχές

Οχι συχνές: θολή όραση, οπτική διαταραχή, διπλωπία.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Οχι συχνές: ίλιγγος, εμβοές.

Σπάνιες: έκπτωση της ακουστικής οξύτητας.

Αγγειακές διαταραχές

Οχι συχνές: εξάψεις, υπόταση.

Σπάνιες: περιφερική ψυχρότητα, ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Οχι συχνές: δύσπνοια, βήχας, επίσταξη.

Σπάνιες: συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία.

Οχι συχνές: κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, δυσφορία του στομάχου.

Σπάνιες: παγκρεατίτιδα, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, στοματική υπαισθησία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Οχι συχνές: κνησμός, υπερίδρωση.

Σπάνιες: αγγειοοίδημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, κρύος ιδρώτας, εξάνθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Οχι συχνές: πόνος στα άκρα, μυϊκές κράμπες, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Οχι συχνές: δυσουρία, αιματουρία, χρωματουρία.

Σπάνιες: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, κατακράτηση ούρων

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: στυτική δυσλειτουργία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: εξασθένηση.

Οχι συχνές: κόπωση, περιφερικό οίδημα.

Παρακλινικές εξετάσεις

Οχι συχνές: αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, παρατεταμένο διορθωμένο διάστημα QT, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ή λευκών αιμοσφαιρίων, μειωμένο σωματικό βάρος.

Σπάνιες: αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν γενικά παρόμοιο στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Σε αυτή της μακράς διάρκειας μελέτη, αναφέρθηκε επίσης οξεία νεφρική ανεπάρκεια με συχνότητα εμφάνισης λιγότερο από 1% στους ασθενείς με placebo και με ranolazine. Αξιολογήσεις σε ασθενείς οι οποίοι ενδεχομένως να θεωρούνται υψηλότερου κίνδυνου για παρουσίαση ανεπιθύμητων συμβάντων όταν τους χορηγούνται άλλα αντιστηθαγικά φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. ασθενείς με διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I και II, ή αποφρακτική νόσο των αεραγωγών, επιβεβαίωσαν ότι οι καταστάσεις αυτές δεν σχετίζονταν με κλινικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων.

Αυξημένη επίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων παρατηρήθηκε ανάμεσα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ranolazine στη μελέτη RIVER-PCI (PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) (βλ. παράγραφο 5.1) όπου ασθενείς με ατελή επαναγγείωση μετά-PCI έλαβαν ranolazine έως 1000mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (placebo) για περίπου 70 εβδομάδες. Σε αυτήν τη μελέτη, υπήρχε υψηλότερη συχνότητα αναφορών για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα με ρανολαζίνη (2,2% έναντι 1,0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Επίσης, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο συνέβη συχνότερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ranolazine 1000 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,0% έναντι 0,2% αντίστοιχα). ωστόσο, η επίπτωση εγκεφαλικού ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (ranolazine 1,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,5%).

Ηλικιωμένοι, νεφρική δυσλειτουργία, και χαμηλό σωματικό βάρος: Γενικά, ανεπιθύμητα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, αυτά τα είδη συμβάντων σε αυτές τις υποομάδες ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό. Από τα πιο συχνά αναφερόμενα, τα ακόλουθα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά με το Ranexa (διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες) σε ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) παρά σε νεότερους (ηλικίας < 75 ετών): δυσκοιλιότητα (8% έναντι 5%), ναυτία (6% έναντι 3%), υπόταση (5% έναντι 1%), και έμετος (4% έναντι 1%).

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 -80 ml/min) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min), τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα και οι διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες περιλάμβαναν: δυσκοιλιότητα (8% έναντι 4%), ζάλη (7% έναντι 5%), και ναυτία (4% έναντι 2%).

Γενικά, το είδος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg) ήταν παρόμοια με εκείνα σε ασθενείς με υψηλότερο σωματικό βάρος (> 60 kg). Ωστόσο, οι διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες των ακόλουθων συχνών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος παρά σε βαρύτερους ασθενείς: ναυτία (14% έναντι 2%), έμετος (6% έναντι 1%), και υπόταση (4% έναντι 2%).

Εργαστηριακά ευρήματα: Μικρές, κλινικά ασήμαντες, αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα κρεατινίνης ορού έχουν παρατηρηθεί σε υγιή άτομα και σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranexa. Δεν υπήρχε νεφρική τοξικότητα που να σχετίζεται με αυτά τα ευρήματα. Μια μελέτη για τη νεφρική λειτουργία σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης, χωρίς μεταβολή στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης συμβατό με αναστολή της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη ανεκτικότητας υψηλής από του στόματος δόσης σε ασθενείς με στηθάγχη, η συχνότητα εμφάνισης ζάλης, ναυτίας, και εμέτου αυξήθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπρόσθετα αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων, παρατηρήθηκε διπλωπία, λήθαργος, και συγκοπή σε μια μελέτη ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας σε υγιείς εθελοντές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Περίπου το 62% της ρανολαζίνης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες πλάσματος, και επομένως, η πλήρης κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης είναι απίθανη.

Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, υπήρξαν αναφορές σκόπιμης υπερδοσολογίας μόνο με Ranexa ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με θανατηφόρο/ος έκβαση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα καρδιακά σκευάσματα, κωδικός ATC: C01EB18

Μηχανισμός δράσης: Ο μηχανισμός δράσης της ρανολαζίνης είναι γενικά άγνωστος. Η ρανολαζίνη ενδέχεται να έχει ορισμένες αντιστηθαγγικές επιδράσεις μέσω αναστολής των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου στα καρδιακά κύτταρα. Αυτό μειώνει την ενδοκυτταρική συσσώρευση νατρίου και συνεπώς μειώνει την ενδοκυτταρική υπερφόρτωση με ασβέστιο. Η ρανολαζίνη, μέσω της δράσης της να μειώνει τα επαναπολωτικά ρεύματα ιόντων νατρίου, θεωρείται ότι μειώνει αυτές τις ενδοκυτταρικές ιοντικές ανισορροπίες κατά την ισχαιμία. Αυτή η μείωση σε κυτταρική υπερφόρτωση με ασβέστιο αναμένεται να βελτιώσει τη χαλάρωση του μυοκαρδίου και επομένως να μειώσει τη διαστολική δυσκαμψία της αριστερής κοιλίας. Κλινική ένδειξη της αναστολής των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου από τη ρανολαζίνη παρέχεται από σημαντική βράχυνση του διαστήματος QTc και από βελτίωση στη διαστολική χαλάρωση σε μια ανοικτή μελέτη 5 ασθενών με σύνδρομο μακρού QT (LQT3 έχοντας την SCN5A ΔΚΡQ γονιδιακή μετάλλαξη).

Αυτές οι επιδράσεις δεν εξαρτώνται από τις μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό, στην αρτηριακή πίεση ή στην αγγειοδιαστολή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αιμοδυναμικές επιδράσεις: Ελάχιστες μειώσεις στο μέσο καρδιακό ρυθμό (< 2 κτύποι ανά λεπτό) και στη μέση συστολική αρτηριακή πίεση (< 3 mmHg) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ρανολαζίνη είτε μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγγικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ελεγχόμενες μελέτες.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές επιδράσεις: Αυξήσεις στο διάστημα QT σχετιζόμενες με τη δόση και τη συγκέντρωση πλάσματος (περίπου 6 msec στα 1.000 mg δύο φορές ημερησίως), μειώσεις στο εύρος κύματος T και σε ορισμένες περιπτώσεις κόμβωση των κυμάτων T έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranexa. Αυτές οι επιδράσεις της ρανολαζίνης στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας πιστεύεται ότι προκύπτουν από αναστολή των ταχέων επανορθωτικών ρευμάτων ιόντων καλίου, η οποία παρατείνει το δυναμικό δράσης της κοιλίας και από αναστολή των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου, η οποία μικραίνει το δυναμικό δράσης της κοιλίας. Μια πληθυσμιακή ανάλυση συνδυασμένων δεδομένων από 1.308 ασθενείς και υγιείς εθελοντές κατέδειξε μέση αύξηση στο QTc από τη βασική γραμμή κατά 2,4 msec ανά 1000 ng/ml συγκέντρωσης ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η τιμή αυτή είναι συνεπής με τα δεδομένα από πιλοτικές κλινικές μελέτες, όπου οι μέσες αλλαγές από τη βασική γραμμή στο QTcF (τύπος του Fridericia) έπειτα από δόσεις 500 και 750 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 1,9 και 4,9 msec, αντιστοίχως. Η κλίση είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία.

Σε μια μεγάλη μελέτη έκβασης (MERLIN-TIMI 36) σε 6.560 ασθενείς με ACS με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST UA/NSTEMI, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ του Rapexa και του εικονικού φαρμάκου στον κίνδυνο θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,99), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,87), ή στη συχνότητα συμπτωματικά τεκμηριωμένων αρρυθμιών (3,0% έναντι 3,1%).

Δεν παρατηρήθηκαν προαρρυθμικές επιδράσεις σε 3.162 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Rapexa βάσει μιας 7ήμερης παρακολούθησης Holter στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Υπήρξε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς στους χορηγήθηκε το Rapexa (80%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (87%), περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας ≥ 8 κτύπους (5% έναντι 8%).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Κλινικές μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Rapexa στη θεραπεία ασθενών με χρόνια στηθάγχη, χρησιμοποιούμενο είτε μόνο είτε όταν το όφελος από άλλα αντιστηθαγγικά φαρμακευτικά προϊόντα ήταν υποβέλτιστο.

Στην πιλοτική μελέτη, CARISA, το Rapexa προστέθηκε στη θεραπεία με ατενολόλη 50 mg άπαξ ημερησίως, αμλοδιπίνη 5 mg άπαξ ημερησίως, ή διλτιαζέμη 180 mg άπαξ ημερησίως. Οκτακόσιοι είκοσι τρεις ασθενείς (23% γυναίκες) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία διάρκειας 12 εβδομάδων με χορήγηση Rapexa 750 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Το Rapexa κατέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο σε παρατεταμένο χρόνο άσκησης σε κατάσταση ύφεσης σε 12 εβδομάδες και για τις δύο δόσεις που μελετήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία. Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά στη διάρκεια της άσκησης μεταξύ των δύο δόσεων (24 δευτερόλεπτα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, $p \leq 0,03$).

Το Rapexa είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των επεισοδίων στηθάγχης ανά εβδομάδα και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης βραχείας δράσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναπτύχθηκε ανοχή στη ρανολαζίνη κατά τη θεραπεία και δεν παρατηρήθηκε ξανά αύξηση στα στηθαγγικά επεισόδια έπειτα από απότομη διακοπή. Η βελτίωση της διάρκειας της άσκησης στις γυναίκες ήταν περίπου 33% της βελτίωσης στους άντρες στο επίπεδο δόσης των 1.000 mg δύο φορές ημερησίως. Ωστόσο, άντρες και γυναίκες είχαν παρόμοιες μειώσεις στη συχνότητα επεισοδίων στηθάγχης και κατανάλωσης νιτρογλυκερίνης. Δεδομένων των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και της παρόμοιας αποτελεσματικότητας στα 750 και 1000 mg δύο φορές ημερησίως, συνιστάται μέγιστη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε μια δεύτερη μελέτη, την ERICA, το Rapexa προστέθηκε στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (η μέγιστη επισημασμένη δόση). Πεντακόσιοι εξήντα πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μια αρχική δόση Rapexa 500 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 1 εβδομάδα, και ακολούθησαν 6 εβδομάδες θεραπείας με Rapexa 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, πέραν της συγχρηγούμενης θεραπείας με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως. Επιπρόσθετα, το 45% του πληθυσμού της μελέτης έλαβε επίσης νιτρώδη μακράς δράσεως. Το Rapexa είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των επεισοδίων στηθάγχης ανά εβδομάδα ($p = 0,028$) και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης βραχείας δράσης ($p = 0,014$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ο μέσος αριθμός τόσο των επεισοδίων στηθάγχης όσο και των δισκίων νιτρογλυκερίνης που καταναλώθηκαν μειώθηκε κατά περίπου ένα ανά εβδομάδα.

Στην κύρια μελέτη εύρεσης δοσολογίας, MARISA, η ρανολαζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία. Εκατόν ενενήντα ένας ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με χορήγηση Rapexa 500 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως, 1.500 mg δύο φορές ημερησίως, και εικονικό φάρμακο, καθένα για μια εβδομάδα σε διασταυρούμενο σχεδιασμό. Το Rapexa ήταν σημαντικά ανώτερο του εικονικού φαρμάκου στην παράταση του χρόνου άσκησης, του χρόνου στηθάγχης, και του χρόνου σε 1 mm κατάσπαση του διαστήματος ST σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν με παρατηρούμενη σχέση δόσης-απόκρισης. Η βελτίωση στη διάρκεια της άσκησης ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και για τις τρεις δόσεις ρανολαζίνης από 24 δευτερόλεπτα στα 500 mg δύο φορές ημερησίως έως 46 δευτερόλεπτα στα 1500 mg δύο φορές

ημερησίως, παρουσιάζοντας απόκριση που σχετίζεται με τη δόση. Στη μελέτη αυτή, η διάρκεια της άσκησης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των 1.500 mg. Ωστόσο, υπήρξε μια δυσανάλογη αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες, και η δόση των 1.500 mg δεν μελετήθηκε περαιτέρω.

Σε μια μεγάλη μελέτη έκβασης (MERLIN-TIMI 36) σε 6.560 ασθενείς με ACS με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (UA/NSTEMI), δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,99), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,87), ή στη συχνότητα συμπτωματικά τεκμηριωμένων αρρυθμιών (3,0% έναντι 3,1%) μεταξύ του Ranexa και του εικονικού φαρμάκου όταν προστέθηκε στην τυπική ιατρική θεραπεία (όπου περιλαμβάνονταν β αποκλειστές, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρώδη, αντιαμοπεταλιακοί παράγοντες, φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα λιπίδια, και αναστολείς MEA). Περίπου οι μισοί ασθενείς στην MERLIN-TIMI 36 είχαν ιστορικό στηθάγχης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διάρκεια της άσκησης ήταν 31 δευτερόλεπτα μεγαλύτερη στους ασθενείς που έπαιρναν ρανολαζίνη έναντι των ασθενών που έπαιρναν εικονικό φάρμακο ($p = 0,002$). Το ερωτηματολόγιο του Σηάτλ για τη στηθάγχη έδειξε σημαντικές επιδράσεις σε διάφορες διαστάσεις, περιλαμβανομένης της συχνότητας της στηθάγχης ($p < 0,001$), σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Μόνο μια μικρή αναλογία μη καυκάσιων περιλήφθηκε στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε μη καυκάσιους.

Σε μία φάσης 3, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθοδηγούμενη από συμβάντα μελέτη (RIVER-PCI) σε 2604 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ιστορικό χρόνιας στηθάγχης και ατελούς επαναγγείωσης μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν έως τα 1000 mg δύο φορές ημερησίως (δοσολογία μη εγκεκριμένη στην παρούσα ΠΧΠ). Καμία σημαντική διαφορά δεν σημειώθηκε στο σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την πρώτη επαναγγείωση εξαιτίας ισχαιμίας ή νοσηλείας εξαιτίας ισχαιμίας χωρίς επαναγγείωση) στην ομάδα της ρανολαζίνης (26,2%) έναντι της ομάδας με εικονικό φάρμακο (28,3%) αναλογία κινδύνου 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Ο κίνδυνος θνητότητας όλων των αιτιών, ο καρδιαγγειακός θάνατος ή μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) και η νοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας στον συνολικό πληθυσμό, ωστόσο, τα MACE αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς ≥ 75 ετών που θεραπεύονταν με ρανολαζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (17,0% έναντι 11,3%, αντίστοιχα)· επιπλέον υπήρχε μία αριθμητική αύξηση στη θνητότητα από κάθε αιτία σε ασθενείς ≥ 75 ετών (9,2% έναντι 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση Ranexa, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C_{max}) παρατηρήθηκαν συνήθως μεταξύ 2 και 6 ωρών. Σταθερή κατάσταση γενικά επιτυγχάνεται εντός 3 ημερών με δοσολογία δύο φορές ημερησίως.

Απορρόφηση: Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ρανολαζίνης έπειτα από του στόματος χορήγηση δισκίων ρανολαζίνης άμεσης αποδέσμευσης κυμαινόταν από 35%–50%, με μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Η έκευση στο Ranexa αυξάνει περισσότερο από αναλογικά με τη δόση. Υπήρχε αύξηση κατά 2,5 έως 3 φορές της AUC σε σταθερή κατάσταση καθώς η δόση αυξήθηκε από 500 mg σε 1000 mg δύο φορές ημερησίως. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} σε σταθερή κατάσταση ήταν, κατά μέσο όρο, περίπου 1770 (SD 1040) ng/ml, και η AUC_{0-12} σε σταθερή κατάσταση ήταν, κατά μέσο όρο, 13.700 (SD 8290) ng x h/ml, έπειτα από μια δόση των 500 mg δύο φορές ημερησίως. Η τροφή δεν επηρεάζει το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της ρανολαζίνης.

Κατανομή: Περίπου το 62% της ρανολαζίνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη και ασθενώς στην αλβουμίνη. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 180 l.

Αποβολή: Η ρανολαζίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Λιγότερο από το 5% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα και στα κόπρανα. Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος δόσης 500 mg [¹⁴C]-ρανολαζίνης σε υγιή άτομα, το 73% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 25% στα κόπρανα.

Η κάθαρση της ρανολαζίνης είναι δοσοεξαρτώμενη, και μειώνεται με αυξημένη δόση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απέκκριση είναι περίπου 2–3 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση. Η τελική ημίσεια ζωή σε σταθερή κατάσταση έπειτα από του στόματος χορήγηση ρανολαζίνης ήταν περίπου 7 ώρες, λόγω της περιορισμένης απέκκρισης εξαιτίας του ρυθμού απορρόφησης.

Βιομετασχηματισμός: Η ρανολαζίνη υποβάλλεται σε ταχύ και εκτεταμένο μεταβολισμό. Σε υγιείς νεαρούς ενήλικες, η ρανολαζίνη εξηγεί το 13% περίπου της ραδιενέργειας στο πλάσμα έπειτα από εφάπαξ από του στόματος δόση 500 mg [¹⁴C]-ρανολαζίνης. Ένας μεγάλος αριθμός μεταβολιτών έχει αναγνωριστεί στο ανθρώπινο πλάσμα (47 μεταβολίτες), στα ούρα (>100 μεταβολίτες), και στα κόπρανα (25 μεταβολίτες). Δεκατέσσερις κύριες οδοί έχουν αναγνωριστεί εκ των οποίων η Ο-δεμεθυλίωση και η Ν-αποαλκυλίωση είναι οι πιο σημαντικές. *In vitro* μελέτες χρησιμοποιώντας ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος υποδεικνύουν ότι η ρανολαζίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, αλλά και από το CYP2D6. Στα 500 mg δύο φορές ημερησίως, τα άτομα με έλλειψη δραστηριότητας του CYP2D6 (με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, PM) είχαν 62% υψηλότερη AUC από ό,τι τα άτομα με μεταβολική ικανότητα για το CYP2D6 (με εκτενή μεταβολική ικανότητα, EM). Η αντίστοιχη διαφορά στη δόση των 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 25%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η επιρροή των διαφόρων παραγόντων στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης αποτιμήθηκε σε μια φαρμακοκινητική αξιολόγηση πληθυσμού σε 928 στηθαγικούς ασθενείς και σε υγιή άτομα.

Επιδράσεις φύλου: Το φύλο δεν είχε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η ηλικία από μόνη της δεν είχε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη ρανολαζίνη λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία.

Σωματικό βάρος: Σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 70 kg, η έκθεση υπολογίστηκε ότι είναι περίπου 1,4 φορές υψηλότερη σε άτομα που ζυγίζουν 40 kg.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF): Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) NYHA Τάξης III και IV υπολογίστηκε ότι έχει περίπου 1,3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε μια μελέτη που αξιολογούσε την επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης, η AUC της ρανολαζίνης ήταν κατά μέσο όρο 1,7 έως 2 φορές υψηλότερη σε άτομα με ήπια, μέτρια, και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Υπήρχε μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων στην AUC σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Η AUC των μεταβολιτών αυξήθηκε με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η AUC ενός φαρμακολογικά ενεργού μεταβολίτη της ρανολαζίνης ήταν 5 φορές αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, υπολογίστηκε αύξηση κατά 1,2 φορά στην έκθεση στη ρανολαζίνη σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 40 ml/min). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 10–30 ml/min), υπολογίστηκε αύξηση κατά 1,3 έως 1,8 φορές στην έκθεση στη ρανολαζίνη.

Η επιρροή της αιμοδιύλισης στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης δεν αξιολογήθηκε.

Ηπατική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ρανολαζίνη ήταν ανεπηρέαστη σε

ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αλλά αυξήθηκε κατά 1,8 φορά σε ασθενείς με μέτρια δυσλειτουργία. Η παράταση του διαστήματος QT ήταν πιο έντονη σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ρανολαζίνης δεν έχουν μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (< 18 έτη).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, ήταν οι ακόλουθες: Η ρανολαζίνη σχετίστηκε με σπασμούς και αυξημένη θνησιμότητα σε αρουραίους και σκύλους σε συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 3 φορές υψηλότερες από την προτεινόμενη μέγιστη κλινική δόση.

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους υπέδειξαν ότι η θεραπεία σχετίστηκε με επινεφριδιακές μεταβολές σε εκθέσεις ελαφρώς υψηλότερες από εκείνες που παρουσιάστηκαν σε κλινικούς ασθενείς. Η επίδραση αυτή σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο πλάσμα. Δεν έχουν αναγνωριστεί παρόμοιες μεταβολές στον άνθρωπο. Δεν σημειώθηκε επίδραση στον φλοιοεπινεφριδιακό άξονα στον άνθρωπο.

Σε μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε δόσεις ρανολαζίνης έως 50 mg/kg/ημέρα (150 mg/m²/ημέρα) σε ποντικούς και 150 mg/kg/ημέρα (900 mg/m²/ημέρα) σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης οποιωνδήποτε τύπων όγκου. Αυτές οι δόσεις είναι ισοδύναμες με 0,1 και 0,8 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 2 γραμμαρίων σε mg/m² βάση, και αντιπροσωπεύουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις σε αυτά τα είδη.

Σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η από του στόματος χορήγηση ρανολαζίνης που προκάλεσε έκθεση (AUC) 3,6 φορές ή 6,6 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη σε ανθρώπους, αντίστοιχα, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα.

Διεξήχθησαν μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κονίκλους: δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα έμβρυα κονίκλου όταν οι μητέρες εκτέθηκαν σε ρανολαζίνη με επίπεδα πλάσματος (AUC) παρόμοια με τα αναμενόμενα επίπεδα σε ανθρώπους. Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα έμβρυα όταν οι μητέρες εκτέθηκαν σε επίπεδα 2 φορές μεγαλύτερα (AUC) από τα αναμενόμενα σε ανθρώπους, ενώ μειωμένο βάρος εμβρύου και μειωμένη οστεοποίηση παρατηρήθηκαν όταν η έκθεση των μητέρων ήταν 7,5 φορές από εκείνη που λήφθηκε σε ανθρώπους. Η μεταγεννητική θνησιμότητα των νεογνών δεν καταγράφηκε όταν η έκθεση των θηλαζουσών μητέρων ήταν 1,3 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη στους ανθρώπους, ενώ σε 3 φορές υψηλότερη έκθεση καταγράφηκε μεταγεννητική θνησιμότητα, ταυτόχρονα με αποδεικτικά στοιχεία για την απέκκριση ρανολαζίνης στο γάλα στους αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεογέννητους αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Έκδοχα για όλα τα δισκία ρανολαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Κηρός καρναούβης

Υπρομελλόζη

Μαγνήσιο στεατικό

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υδροξείδιο νατρίου

Διοξείδιο τιτανίου

Επιπρόσθετα έκδοχα για δισκίο των 500 mg:

MacrogolΠολυβινολαλκοόλη εν μέρει υδροδιαλυτή

Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)
Οξείδιο σιδήρου κόκκινο (E172)
Ταλκ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασία κυψέλης: 5 χρόνια
Συσκευασία φιάλης: 4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PVC/PVDC/αλουμίνιο των 15 ή 20 δισκίων ανά καρτέλα κυψέλης. Κάθε κουτί περιέχει 2, 3 ή 5 καρτέλες κυψέλης (30, 60, ή 100 δισκία) ή μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας που περιέχει 60 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/462/003 60 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/004 60 δισκία σε φιάλη
EU/1/08/462/009 30 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/010 100 δισκία σε συσκευασία κυψέλης

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιουλίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Μαρτίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 750 mg ρανολαζίνης.

Έκδοχα: Κάθε δισκίο περιέχει 0,04 mg αζωχρώματος E101 και 12,0 mg λακτόζης μονοϋδρικής.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ωοειδές δισκίο, ανοικτού πράσινου χρώματος, που έχει εγχάραξη 750 στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ranexa ενδείκνυται σε ενήλικες ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής (όπως β-αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές του ασβεστίου).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία:

Το Ranexa διατίθεται ως δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 375 mg, 500 mg, και 750 mg.

Ενήλικες: Η συνιστώμενη αρχική δόση Ranexa είναι 375 mg δύο φορές ημερησίως. Έπειτα από 2-4 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτηθεί στα 500 mg δύο φορές ημερησίως και, σύμφωνα με την απόκριση του ασθενούς, να τιτλοδοτηθεί περαιτέρω σε μέγιστη συνιστώμενη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν κάποιος ασθενής παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. ζάλη, ναυτία, ή έμετο), ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa σε 500 mg ή 375 mg δύο φορές ημερησίως. Εάν τα συμπτώματα δεν επιλυθούν έπειτα από την ελάττωση της δόσης, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp):

Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη) ή αναστολείς της P-gp (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία: Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, και 5.2). Το Ranexa αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία: Προσεκτική τιτλοδότηση συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το Ranexa αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηλικιωμένοι: Η τιτλοδότηση δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη ρανολαζίνη λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.8).

Χαμηλό σωματικό βάρος: Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg). Η τιτλοδότηση δόσης σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, και 5.2).

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF): Η τιτλοδότηση δόσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή CHF (NYHA Τάξης III-IV) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ranexa σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Ranexa θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην συνθλίβονται, σπάζονται ή μασώνται. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Συγχορήγηση αντιαρρυθμικών Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη) ή Τάξης III (π.χ. δοφετιλίδη, σοταλόλη) εκτός της αμιοδαρόνης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση ή η ανοδική τιτλοδότηση σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή:

- Συγχορήγηση μέτριων αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Συγχορήγηση αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
- Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30–80 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ηλικιωμένοι (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).
- Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (NYHA Τάξης III-IV) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ασθενείς με συνδυασμό αυτών των παραγόντων, αναμένονται επιπλέον αυξήσεις έκθεσης. Δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανόν να παρουσιαστούν. Εάν το Ranexa χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συνδυασμό διαφόρων τέτοιων παραγόντων, η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων συμβάντων θα πρέπει να είναι συχνή, η δόση να μειώνεται, και η θεραπεία να διακόπτεται, εάν απαιτείται.

Ο κίνδυνος για αυξημένη έκθεση που οδηγεί σε ανεπιθύμητα συμβάντα σε αυτές τις διαφορετικές υποομάδες είναι υψηλότερος σε ασθενείς με έλλειψη δραστηριότητας του CYP2D6 (με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, PM) παρά σε άτομα με μεταβολική ικανότητα για το CYP2D6 (με εκτενή μεταβολική ικανότητα, EM) (βλ. παράγραφο 5.2). Οι παραπάνω προφυλάξεις βασίζονται στον κίνδυνο σε έναν CYP2D6 PM ασθενή, και χρειάζονται όταν δεν είναι γνωστή η κατάσταση CYP2D6. Υπάρχει μικρότερη ανάγκη για προφυλάξεις σε ασθενείς με κατάσταση CYP2D6 EM. Εάν η κατάσταση CYP2D6 του ασθενούς έχει προσδιοριστεί (π.χ. με προσδιορισμό γονότυπου) ή είναι προηγουμένως γνωστό ότι είναι EM, το Ranexa μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς όταν έχουν συνδυασμό διαφόρων από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου.

Παρατεταμένο διάστημα QT: Η ρανολαζίνη αναστέλλει το I_{Kr} και παρατείνει το διάστημα QTc με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Μια πληθυσμιακή ανάλυση συνδυασμένων δεδομένων από ασθενείς και υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι η κλίση της σχέσης συγκέντρωσης-QTc στο πλάσμα εκτιμήθηκε ότι είναι 2,4 msec ανά 1.000 ng/ml, που είναι περίπου ίσο με αύξηση κατά 2 έως 7 msec κατά το εύρος της συγκέντρωσης στο πλάσμα για ρανολαζίνη 500 έως 1.000 mg δύο φορές ημερησίως. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ιστορικό συγγενούς ή οικογενειακού συνδρόμου μακρού QT, ασθενών με γνωστή επίκτητη παράταση στο διάστημα QT, και ασθενών στους οποίους χορηγούνται φάρμακα που επηρεάζουν το διάστημα QTc (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα: Η συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A4 αναμένεται να οδηγήσει σε έλλειψη της αποτελεσματικότητας. Το Ranexa δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλσαμόχορτο) (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία: Η νεφρική λειτουργία μειώνεται με την ηλικία και επομένως είναι σημαντικό να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία σε τακτά διαστήματα κατά τη θεραπεία με ρανολαζίνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.8, και 5.2).

Λακτόζη: Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αζώχρωμα E102: Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει το αζώχρωμα E102 το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Νάτριο: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ρανολαζίνη

Αναστολείς του CYP3A4 ή της P-gp: Η ρανολαζίνη είναι ένα υπόστρωμα του κυτοχρώματος CYP3A4. Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης στο πλάσμα. Το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη δόση (π.χ. ναυτία, ζάλη) μπορεί επίσης να αυξηθεί με αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η συγχορηγούμενη θεραπεία με κετοκοναζόλη 200 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε την AUC της ρανολαζίνης κατά 3,0 έως 3,9 φορές κατά τη θεραπεία με ρανολαζίνη. Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη) με ρανολαζίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ο χυμός του γκρέιπφρουτ είναι επίσης ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4.

Η διλτιαζέμη (180 έως 360 mg άπαξ ημερησίως), ένας μετρίως ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, προκαλεί δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 1,5 έως 2,4 φορές. Προσεκτική τιτροδότηση του Ranexa συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται διλτιαζέμη και άλλοι μετρίως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη,

φλουκοναζόλη). Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η ρανολαζίνη είναι ένα υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr). Οι αναστολείς της P-gr (π.χ. κυκλοσπορίνη, βεραπαμίλη) αυξάνουν τα επίπεδα ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η βεραπαμίλη (120 mg τρεις φορές ημερησίως) αυξάνει τις συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά 2,2 φορές. Προσεκτική τιτλοδότηση δόσης του Ranexa συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αναστολείς της P-gr. Ενδέχεται να απαιτείται καθοδική τιτλοδότηση του Ranexa (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επαγωγείς του CYP3A4: Η ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως) μειώνει τις μέσες συγκεντρώσεις ρανολαζίνης σε σταθερή κατάσταση κατά περίπου 95%. Η έναρξη της θεραπείας με το Ranexa θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη χορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, βαλσαμόχορτο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP2D6: Η ρανολαζίνη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2D6, επομένως οι αναστολείς αυτού του ενζύμου μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η παροξετίνη, ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, σε δόση 20 mg άπαξ ημερησίως, αύξησε τις συγκεντρώσεις της ρανολαζίνης 1000 mg δύο φορές ημερησίως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση κατά 1,2 φορά κατά μέσο όρο. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Σε επίπεδο δόσης 500 mg δύο φορές ημερησίως, η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 μπορεί να καταλήξει σε αύξηση στην AUC της ρανολαζίνης κατά περίπου 62%.

Οι επιδράσεις της ρανολαζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ρανολαζίνη είναι ένας μέτριος έως ισχυρός αναστολέας της P-gr και ένας ήπιος αναστολέας του CYP3A4, και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-gr ή CYP3A4 στο πλάσμα. Η κατανομή στους ιστούς φαρμάκων που μεταφέρονται από την P-gr μπορεί να αυξηθεί.

Προσαρμογή της δόσης των ευαίσθητων υποστρωμάτων CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη) και CYP3A4 υποστρωμάτων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να απαιτηθεί καθώς το Ranexa μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων αυτών.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ρανολαζίνη είναι ένας ήπιος αναστολέας του CYP2D6. Το RANEXA 750 αυξάνει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της μετοπρολόλης κατά 1.8. Ως εκ τούτου, η έκθεση σε μετοπρολόλη ή άλλα υποστρώματα CYP2D6 (π.χ. προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη ή, σε μικρότερο βαθμό, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά) μπορεί να είναι αυξημένη κατά τη συγχορήγηση με Ranexa, και μικρότερες δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να απαιτείται.

Το ενδεχόμενο για αναστολή του CYP2B6 δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με υποστρώματα CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη, εφαβιρένζη, κυκλοφωσφαμίδη).

Διγοξίνη: Αύξηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στο πλάσμα κατά μέσο όρο 1,5 φορά έχει αναφερθεί όταν το Ranexa και η διγοξίνη συγχορηγούνται. Επομένως, τα επίπεδα διγοξίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται έπειτα από την έναρξη και τη λήξη της θεραπείας με το Ranexa.

Σιμβαστατίνη: Ο μεταβολισμός και η κάθαρση της σιμβαστατίνης εξαρτώνται κατά πολύ από το CYP3A4. Δόση Ranexa 1000 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της σιμβαστατίνης λακτόνης, του οξέος σιμβαστατίνης κατά περίπου 2 φορές. Η ραβδομύλωση έχει συσχετισθεί με υψηλές δόσεις σιμβαστατίνης και σύμφωνα με την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία, περιπτώσεις ραβδομύλωσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Ranexa και σιμβαστατίνη. Περιορισμός της δόσης της σιμβαστατίνης σε 20mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε δόση Ranexa.

Ατορβαστατίνη: Το Ranexa 1000mg, 2 φορές ημερησίως, αύξησε την C_{max} και την AUC της ατορβαστατίνης 80mg, 1 φορά ημερησίως, κατά 1.4 και 1.3 αντίστοιχα και *αλλάξε* την C_{max} και AUC των μεταβολίτων της ατορβαστατίνης λιγότερο από 35%. Περιορισμός της δόσης της ατορβαστατίνης και κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μπορεί να ληφθούν υπόψη κατά την χορήγηση του Ranexa.

Περιορισμός της δόσης άλλων στατινών, που μεταβολίζονται από την CYP3A4 (π.χ. Λοβαστατίνη) μπορεί να ληφθεί υπόψη κατά τη λήψη του Ranexa.

Τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους: αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του τακρόλιμους, ένα υπόστρωμα CYP3A4 έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από χορήγηση ρανολαζίνης. Συνιστάται τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα να παρακολουθούνται όταν συγχωρηγούνται Ranexa και τακρόλιμους και ότι η δοσολογία του τακρόλιμους να προσαρμόζεται ανάλογα. Αυτό επίσης συνιστάται για άλλα CYP3A4 υποστρώματα με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους).

Φάρμακα που μεταφέρονται από τον οργανικό κατιονικό μεταφορέα -2 (OCT2): Η έκθεση του πλάσματος στη μετφορμίνη (1000mg 2 φορές την ημέρα) αυξήθηκε κατά 1.4 και 1.8 φορές σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όταν συγχωρηγήθηκε με Ranexa 500mg και 1000mg 2 φορές ημερησίως αντίστοιχα. Η έκθεση των άλλων υποστρωμάτων OCT2, περιλαμβανομένης χωρίς όμως να περιορίζεται στην πινδολόλη και την βαρενικλίνη, μπορεί να επηρεαστεί σε παρόμοιο βαθμό.

Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ότι η συγχωρηγούμενη θεραπεία ρανολαζίνης με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc ενδέχεται να προκαλέσει μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση και να αυξήσει τον πιθανό κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων περιλαμβάνουν ορισμένα αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), ορισμένα αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη), ερυθρομυκίνη, και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. ιμιπραμίνη, δοξεπίνη, αμιτριπτυλίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση: Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ρανολαζίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Ranexa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός: Είναι άγνωστο εάν η ρανολαζίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ρανολαζίνης στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ρανολαζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα: Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν δείχνουν δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της ρανολαζίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Ranexa στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Ranexa ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη, θολή όραση, διπλωπία, συγχυτική κατάσταση, μη φυσιολογικός συντονισμός και ψευδαισθήσεις (βλ. παράγραφο 4.8), που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν το Ranexa είναι γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και συχνά αναπτύσσονται εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας. Αυτές

αναφέρθηκαν κατά τη Φάση 3 του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, η οποία περιλάμβανε συνολικά 1.030 ασθενείς με χρόνια στηθάγχη στους οποίους χορηγήθηκε Ranexa.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα, που θεωρούνται ότι το λιγότερο σχετίζονται πιθανώς με τη θεραπεία, καταγράφονται παρακάτω κατά οργανικό σύστημα, κατηγορία οργάνου και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: ανορεξία, μειωμένη όρεξη, αφυδάτωση.

Σπάνιες: Υπονατριαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: άγχος, αϋπνία, συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις.

Σπάνιες: αποπροσανατολισμός.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία.

Όχι συχνές: λήθαργος, συγκοπή, υπαισθησία, υπνηλία, τρόμος, ζάλη θέσης, παραισθησία.

Σπάνιες: αμνησία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, απώλεια συνείδησης, μη φυσιολογικός συντονισμός, διαταραχή βαδίσματος παροσμια.

Μη γνωστές: μυόκλονος

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: θολή όραση, οπτική διαταραχή, διπλωπία.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: ίλιγγος, εμβοές.

Σπάνιες: έκπτωση της ακουστικής οξύτητας.

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: εξάψεις, υπόταση.

Σπάνιες: περιφερική ψυχρότητα, ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: δύσπνοια, βήχας, επίσταξη.

Σπάνιες: συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία.

Όχι συχνές: κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, δυσφορία του στομάχου.

Σπάνιες: παγκρεατίτιδα, διαβρωτική δωδεκαδακτυλίτιδα, στοματική υπαισθησία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: κνησμός, υπερίδρωση.

Σπάνιες: αγγειοοίδημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, κρύος ιδρώτας, εξάνθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: πόνος στα άκρα, μυϊκές κράμπες, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκή αδυναμία.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: δυσουρία, αιματουρία, χρωματουρία.

Σπάνιες: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, κατακράτηση ούρων

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: στυτική δυσλειτουργία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: εξασθένιση.

Όχι συχνές: κόπωση, περιφερικό οίδημα.

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος, παρατεταμένο διορθωμένο διάστημα QT, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ή λευκών αιμοσφαιρίων, μειωμένο σωματικό βάρος.

Σπάνιες: αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν γενικά παρόμοιο στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Σε αυτή της μακράς διάρκειας μελέτη, αναφέρθηκε επίσης οξεία νεφρική ανεπάρκεια με συχνότητα εμφάνισης λιγότερο από 1% στους ασθενείς με placebo και με ranolazine. Αξιολογήσεις σε ασθενείς οι οποίοι ενδεχομένως να θεωρούνται υψηλότερου κίνδυνου για παρουσίαση ανεπιθύμητων συμβάντων όταν τους χορηγούνται άλλα αντιστηθαγικά φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. ασθενείς με διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I και II, ή αποφρακτική νόσο των αεραγωγών, επιβεβαίωσαν ότι οι καταστάσεις αυτές δεν σχετίζονταν με κλινικά σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων.

Αυξημένη επίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων παρατηρήθηκε ανάμεσα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ranolazine στη μελέτη RIVER-PCI (PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση) (βλ. παράγραφο 5.1) όπου ασθενείς με ατελή επαναγγείωση μετά-PCI έλαβαν ranolazine έως 1000mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (placebo) για περίπου 70 εβδομάδες. Σε αυτήν τη μελέτη, υπήρχε υψηλότερη συχνότητα αναφορών για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα με ρανολαζίνη (2,2% έναντι 1,0% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Επίσης, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο συνέβη συχνότερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ranolazine 1000 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,0% έναντι 0,2% αντίστοιχα). ωστόσο, η επίπτωση εγκεφαλικού ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (ranolazine 1,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,5%).

Ηλικιωμένοι, νεφρική δυσλειτουργία, και χαμηλό σωματικό βάρος: Γενικά, ανεπιθύμητα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, αυτά τα είδη συμβάντων σε αυτές τις υποομάδες ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό. Από τα πιο συχνά αναφερόμενα, τα ακόλουθα συμβάντα παρουσιάστηκαν πιο συχνά με το Ranexa (διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες) σε ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) παρά σε νεότερους (ηλικίας < 75 ετών): δυσκοιλιότητα (8% έναντι 5%), ναυτία (6% έναντι 3%), υπόταση (5% έναντι 1%), και έμετος (4% έναντι 1%).

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 -80 ml/min) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 80 ml/min), τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα και οι διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες περιλάμβαναν: δυσκοιλιότητα (8% έναντι 4%), ζάλη (7% έναντι 5%), και ναυτία (4% έναντι 2%).

Γενικά, το είδος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg) ήταν παρόμοια με εκείνα σε ασθενείς με υψηλότερο σωματικό βάρος (> 60 kg). Ωστόσο, οι διορθωμένες από το εικονικό φάρμακο συχνότητες των ακόλουθων συχνών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος παρά σε βαρύτερους ασθενείς: ναυτία (14% έναντι 2%), έμετος (6% έναντι 1%), και υπόταση (4% έναντι 2%).

Εργαστηριακά ευρήματα: Μικρές, κλινικά ασήμαντες, αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα κρεατινίνης ορού έχουν παρατηρηθεί σε υγιή άτομα και σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranexa. Δεν υπήρχε νεφρική τοξικότητα που να σχετίζεται με αυτά τα ευρήματα. Μια μελέτη για τη νεφρική λειτουργία σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε μείωση στην κάθαρση κρεατινίνης, χωρίς μεταβολή στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης συμβατό με αναστολή της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη ανεκτικότητας υψηλής από του στόματος δόσης σε ασθενείς με στηθάγχη, η συχνότητα εμφάνισης ζάλης, ναυτίας, και εμέτου αυξήθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπρόσθετα αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων, παρατηρήθηκε διπλωπία, λήθαργος, και συγκοπή σε μια μελέτη ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας σε υγιείς εθελοντές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Περίπου το 62% της ρανολαζίνης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες πλάσματος, και επομένως, η πλήρης κάθαρση μέσω αιμοδιύλισης είναι απίθανη.

Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, υπήρξαν αναφορές σκόπιμης υπερδοσολογίας μόνο με Ranexa ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με θανατηφόρα/ος έκβαση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα καρδιακά σκευάσματα, κωδικός ATC: C01EB18

Μηχανισμός δράσης: Ο μηχανισμός δράσης της ρανολαζίνης είναι γενικά άγνωστος. Η ρανολαζίνη ενδέχεται να έχει ορισμένες αντιστηθαγγικές επιδράσεις μέσω αναστολής των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου στα καρδιακά κύτταρα. Αυτό μειώνει την ενδοκυτταρική συσσώρευση νατρίου και συνεπώς μειώνει την ενδοκυτταρική υπερφόρτωση με ασβέστιο. Η ρανολαζίνη, μέσω της δράσης της να μειώνει τα επαναπολωτικά ρεύματα ιόντων νατρίου, θεωρείται ότι μειώνει αυτές τις ενδοκυτταρικές ιοντικές ανισορροπίες κατά την ισχαιμία. Αυτή η μείωση σε κυτταρική υπερφόρτωση με ασβέστιο αναμένεται να βελτιώσει τη χαλάρωση του μυοκαρδίου και επομένως να μειώσει τη διαστολική δυσκαμψία της αριστερής κοιλίας. Κλινική ένδειξη της αναστολής των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου από τη ρανολαζίνη παρέχεται από σημαντική βράχυνση του διαστήματος QTc και από βελτίωση στη διαστολική χαλάρωση σε μια ανοικτή μελέτη 5 ασθενών με σύνδρομο μακρού QT (LQT3 έχοντας την SCN5A ΔΚΡQ γονιδιακή μετάλλαξη).

Αυτές οι επιδράσεις δεν εξαρτώνται από τις μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό, στην αρτηριακή πίεση ή στην αγγειοδιαστολή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αιμοδυναμικές επιδράσεις: Ελάχιστες μειώσεις στο μέσο καρδιακό ρυθμό (< 2 κτύποι ανά λεπτό) και στη μέση συστολική αρτηριακή πίεση (< 3 mmHg) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ρανολαζίνη είτε μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγγικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ελεγχόμενες μελέτες.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές επιδράσεις: Αυξήσεις στο διάστημα QT σχετιζόμενες με τη δόση και τη συγκέντρωση πλάσματος (περίπου 6 msec στα 1.000 mg δύο φορές ημερησίως), μειώσεις στο εύρος κύματος T και σε ορισμένες περιπτώσεις κόμβωση των κυμάτων T έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranexa. Αυτές οι επιδράσεις της ρανολαζίνης στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας πιστεύεται ότι προκύπτουν από αναστολή των ταχέων επανορθωτικών ρευμάτων ιόντων καλίου, η οποία παρατείνει το δυναμικό δράσης της κοιλίας και από αναστολή των επαναπολωτικών ρευμάτων ιόντων νατρίου, η οποία μικραίνει το δυναμικό δράσης της

κοιλίας. Μια πληθυσμιακή ανάλυση συνδυασμένων δεδομένων από 1.308 ασθενείς και υγιείς εθελοντές κατέδειξε μέση αύξηση στο QTc από τη βασική γραμμή κατά 2,4 msec ανά 1000 ng/ml συγκέντρωσης ρανολαζίνης στο πλάσμα. Η τιμή αυτή είναι συνεπής με τα δεδομένα από πιλοτικές κλινικές μελέτες, όπου οι μέσες αλλαγές από τη βασική γραμμή στο QTcF (τύπος του Fridericia) έπειτα από δόσεις 500 και 750 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 1,9 και 4,9 msec, αντιστοίχως. Η κλίση είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία.

Σε μια μεγάλη μελέτη έκβασης (MERLIN-TIMI 36) σε 6.560 ασθενείς με ACS με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST UA/NSTEMI, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ του Ranexa και του εικονικού φαρμάκου στον κίνδυνο θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,99), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,87), ή στη συχνότητα συμπτωματικά τεκμηριωμένων αρρυθμιών (3,0% έναντι 3,1%).

Δεν παρατηρήθηκαν προαρρυθμικές επιδράσεις σε 3.162 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Ranexa βάσει μιας 7ήμερης παρακολούθησης Holter στη μελέτη MERLIN-TIMI 36. Υπήρξε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών σε ασθενείς στους χορηγήθηκε το Ranexa (80%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (87%), περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας ≥ 8 κτύπους (5% έναντι 8%).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Κλινικές μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Ranexa στη θεραπεία ασθενών με χρόνια στηθάγχη, χρησιμοποιούμενο είτε μόνο είτε όταν το όφελος από άλλα αντιστηθαγγικά φαρμακευτικά προϊόντα ήταν υποβέλτιστο.

Στην πιλοτική μελέτη, CARISA, το Ranexa προστέθηκε στη θεραπεία με ατενολόλη 50 mg άπαξ ημερησίως, αμλοδιπίνη 5 mg άπαξ ημερησίως, ή διλτιαζέμη 180 mg άπαξ ημερησίως. Οκτακόσιοι είκοσι τρεις ασθενείς (23% γυναίκες) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία διάρκειας 12 εβδομάδων με χορήγηση Ranexa 750 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Το Ranexa κατέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο σε παρατεταμένο χρόνο άσκησης σε κατάσταση ύφεσης σε 12 εβδομάδες και για τις δύο δόσεις που μελετήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία. Ωστόσο, δεν υπήρξε διαφορά στη διάρκεια της άσκησης μεταξύ των δύο δόσεων (24 δευτερόλεπτα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, $p \leq 0,03$).

Το Ranexa είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των επεισοδίων στηθάγχης ανά εβδομάδα και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης βραχείας δράσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναπτύχθηκε ανοχή στη ρανολαζίνη κατά τη θεραπεία και δεν παρατηρήθηκε ξανά αύξηση στα στηθαγγικά επεισόδια έπειτα από απότομη διακοπή. Η βελτίωση της διάρκειας της άσκησης στις γυναίκες ήταν περίπου 33% της βελτίωσης στους άντρες στο επίπεδο δόσης των 1.000 mg δύο φορές ημερησίως. Ωστόσο, άντρες και γυναίκες είχαν παρόμοιες μειώσεις στη συχνότητα επεισοδίων στηθάγχης και κατανάλωσης νιτρογλυκερίνης. Δεδομένων των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και της παρόμοιας αποτελεσματικότητας στα 750 και 1000 mg δύο φορές ημερησίως, συνιστάται μέγιστη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε μια δεύτερη μελέτη, την ERICA, το Ranexa προστέθηκε στη θεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (η μέγιστη επισημασμένη δόση). Πεντακόσιοι εξήντα πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μια αρχική δόση Ranexa 500 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 1 εβδομάδα, και ακολούθησαν 6 εβδομάδες θεραπείας με Ranexa 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, πέραν της συγχρηγούμενης θεραπείας με αμλοδιπίνη 10 mg άπαξ ημερησίως. Επιπρόσθετα, το 45% του πληθυσμού της μελέτης έλαβε επίσης νιτρώδη μακράς δράσεως. Το Ranexa είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των επεισοδίων στηθάγχης ανά εβδομάδα ($p = 0,028$) και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης βραχείας δράσης ($p = 0,014$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ο μέσος αριθμός τόσο των επεισοδίων στηθάγχης όσο και των δισκίων νιτρογλυκερίνης που καταναλώθηκαν μειώθηκε κατά περίπου ένα ανά εβδομάδα.

Στην κύρια μελέτη εύρεσης δοσολογίας, MARISA, η ρανολαζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία. Εκατόν ενενήντα ένας ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με χορήγηση Ranexa

500 mg δύο φορές ημερησίως, 1.000 mg δύο φορές ημερησίως, 1.500 mg δύο φορές ημερησίως, και εικονικό φάρμακο, καθένα για μια εβδομάδα σε διασταυρούμενο σχεδιασμό. Το Ranexa ήταν σημαντικά ανώτερο του εικονικού φαρμάκου στην παράταση του χρόνου άσκησης, του χρόνου στηθάγχης, και του χρόνου σε 1 mm κατάσπαση του διαστήματος ST σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν με παρατηρούμενη σχέση δόσης-απόκρισης. Η βελτίωση στη διάρκεια της άσκησης ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και για τις τρεις δόσεις ρανολαζίνης από 24 δευτερόλεπτα στα 500 mg δύο φορές ημερησίως έως 46 δευτερόλεπτα στα 1500 mg δύο φορές ημερησίως, παρουσιάζοντας απόκριση που σχετίζεται με τη δόση. Στη μελέτη αυτή, η διάρκεια της άσκησης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των 1.500 mg. Ωστόσο, υπήρξε μια δυσανάλογη αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες, και η δόση των 1.500 mg δεν μελετήθηκε περαιτέρω.

Σε μια μεγάλη μελέτη έκβασης (MERLIN-TIMI 36) σε 6.560 ασθενείς με ACS με ασταθή στηθάγχη/έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (UA/NSTEMI), δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,99), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος ρανολαζίνης:εικονικού φαρμάκου 0,87), ή στη συχνότητα συμπτωματικά τεκμηριωμένων αρρυθμιών (3,0% έναντι 3,1%) μεταξύ του Ranexa και του εικονικού φαρμάκου όταν προστέθηκε στην τυπική ιατρική θεραπεία (όπου περιλαμβάνονταν β αποκλειστές, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρούδη, αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα λιπίδια, και αναστολείς MEA). Περίπου οι μισοί ασθενείς στην MERLIN-TIMI 36 είχαν ιστορικό στηθάγχης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διάρκεια της άσκησης ήταν 31 δευτερόλεπτα μεγαλύτερη στους ασθενείς που έπαιρναν ρανολαζίνη έναντι των ασθενών που έπαιρναν εικονικό φάρμακο ($p = 0,002$). Το ερωτηματολόγιο του Σηάτλ για τη στηθάγχη έδειξε σημαντικές επιδράσεις σε διάφορες διαστάσεις, περιλαμβανομένης της συχνότητας της στηθάγχης ($p < 0,001$), σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Μόνο μια μικρή αναλογία μη καυκάσιων περιλήφθηκε στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε μη καυκάσιους.

Σε μία φάσης 3, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, καθοδηγούμενη από συμβάντα μελέτη (RIVER-PCI) σε 2604 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με ιστορικό χρόνιας στηθάγχης και ατελούς επαναγγείωσης μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν έως τα 1000 mg δύο φορές ημερησίως (δοσολογία μη εγκεκριμένη στην παρούσα ΠΧΠ). Καμία σημαντική διαφορά δεν σημειώθηκε στο σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την πρώτη επαναγγείωση εξαιτίας ισχαιμίας ή νοσηλείας εξαιτίας ισχαιμίας χωρίς επαναγγείωση) στην ομάδα της ρανολαζίνης (26,2%) έναντι της ομάδας με εικονικό φάρμακο (28,3%) αναλογία κινδύνου 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Ο κίνδυνος θνητότητας όλων των αιτιών, ο καρδιαγγειακός θάνατος ή μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) και η νοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας στον συνολικό πληθυσμό, ωστόσο, τα MACE αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς ≥ 75 ετών που θεραπεύονταν με ρανολαζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (17,0% έναντι 11,3%, αντίστοιχα)· επιπλέον υπήρχε μία αριθμητική αύξηση στη θνητότητα από κάθε αιτία σε ασθενείς ≥ 75 ετών (9,2% έναντι 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση Ranexa, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C_{max}) παρατηρήθηκαν συνήθως μεταξύ 2 και 6 ωρών. Σταθερή κατάσταση γενικά επιτυγχάνεται εντός 3 ημερών με δοσολογία δύο φορές ημερησίως.

Απορρόφηση: Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ρανολαζίνης έπεται από του στόματος χορήγηση δισκίων ρανολαζίνης άμεσης αποδέσμευσης κυμαινόταν από 35%–50%, με μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Η έκθεση στο Ranexa αυξάνει περισσότερο από αναλογικά με τη δόση. Υπήρχε αύξηση κατά 2,5 έως 3 φορές της AUC σε σταθερή κατάσταση καθώς η δόση αυξήθηκε από 500 mg σε 1000 mg δύο φορές ημερησίως. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} σε σταθερή κατάσταση ήταν, κατά μέσο όρο, περίπου 1770 (SD 1040) ng/ml, και η AUC₀₋₁₂ σε σταθερή κατάσταση ήταν, κατά μέσο όρο, 13.700 (SD 8290) ng x h/ml, έπεται από μια

δόση των 500 mg δύο φορές ημερησίως. Η τροφή δεν επηρεάζει το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της ρανολαζίνης.

Κατανομή: Περίπου το 62% της ρανολαζίνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη και ασθενώς στην αλβουμίνη. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 180 l.

Αποβολή: Η ρανολαζίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Λιγότερο από το 5% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα και στα κόπρανα. Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος δόσης 500 mg [^{14}C]-ρανολαζίνης σε υγιή άτομα, το 73% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 25% στα κόπρανα.

Η κάθαρση της ρανολαζίνης είναι δόσοεξαρτώμενη, και μειώνεται με αυξημένη δόση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απέκκριση είναι περίπου 2–3 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση. Η τελική ημίσεια ζωή σε σταθερή κατάσταση έπειτα από του στόματος χορήγηση ρανολαζίνης ήταν περίπου 7 ώρες, λόγω της περιορισμένης απέκκρισης εξαιτίας του ρυθμού απορρόφησης.

Βιομετασχηματισμός: Η ρανολαζίνη υποβάλλεται σε ταχύ και εκτεταμένο μεταβολισμό. Σε υγιείς νεαρούς ενήλικες, η ρανολαζίνη εξηγεί το 13% περίπου της ραδιενέργειας στο πλάσμα έπειτα από εφάπαξ από του στόματος δόση 500 mg [^{14}C]-ρανολαζίνης. Ένας μεγάλος αριθμός μεταβολιτών έχει αναγνωριστεί στο ανθρώπινο πλάσμα (47 μεταβολίτες), στα ούρα (>100 μεταβολίτες), και στα κόπρανα (25 μεταβολίτες). Δεκατέσσερις κύριες οδοί έχουν αναγνωριστεί εκ των οποίων η Ο-δεμεθυλίωση και η Ν-αποαλκυλίωση είναι οι πιο σημαντικές. *In vitro* μελέτες χρησιμοποιώντας ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος υποδεικνύουν ότι η ρανολαζίνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, αλλά και από το CYP2D6. Στα 500 mg δύο φορές ημερησίως, τα άτομα με έλλειψη δραστηριότητας του CYP2D6 (με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα, PM) είχαν 62% υψηλότερη AUC από ό,τι τα άτομα με μεταβολική ικανότητα για το CYP2D6 (με εκτενή μεταβολική ικανότητα, EM). Η αντίστοιχη διαφορά στη δόση των 1.000 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 25%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η επιρροή των διαφόρων παραγόντων στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης αποτιμήθηκε σε μια φαρμακοκινητική αξιολόγηση πληθυσμού σε 928 στηθαγχικούς ασθενείς και σε υγιή άτομα.

Επιδράσεις φύλου: Το φύλο δεν είχε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Η ηλικία από μόνη της δεν είχε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη ρανολαζίνη λόγω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία.

Σωματικό βάρος: Σε σύγκριση με άτομα που ζυγίζουν 70 kg, η έκθεση υπολογίστηκε ότι είναι περίπου 1,4 φορές υψηλότερη σε άτομα που ζυγίζουν 40 kg.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF): Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) NYHA Τάξης III και IV υπολογίστηκε ότι έχει περίπου 1,3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε μια μελέτη που αξιολογούσε την επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης, η AUC της ρανολαζίνης ήταν κατά μέσο όρο 1,7 έως 2 φορές υψηλότερη σε άτομα με ήπια, μέτρια, και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Υπήρχε μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων στην AUC σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Η AUC των μεταβολιτών αυξήθηκε με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η AUC ενός φαρμακολογικά ενεργού μεταβολίτη της ρανολαζίνης ήταν 5 φορές αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, υπολογίστηκε αύξηση κατά 1,2 φορά στην έκθεση στη ρανολαζίνη σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 40 ml/min). Σε άτομα με

σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 10–30 ml/min), υπολογίστηκε αύξηση κατά 1,3 έως 1,8 φορές στην έκθεση στη ρανολαζίνη.

Η επιρροή της αιμοδύλισης στη φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης δεν αξιολογήθηκε.

Ηπατική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ρανολαζίνη ήταν ανεπηρέαστη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αλλά αυξήθηκε κατά 1,8 φορά σε ασθενείς με μέτρια δυσλειτουργία. Η παράταση του διαστήματος QT ήταν πιο έντονη σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ρανολαζίνης δεν έχουν μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (< 18 έτη).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, ήταν οι ακόλουθες: Η ρανολαζίνη σχετίστηκε με σπασμούς και αυξημένη θνησιμότητα σε αρουραίους και σκύλους σε συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 3 φορές υψηλότερες από την προτεινόμενη μέγιστη κλινική δόση.

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους υπέδειξαν ότι η θεραπεία σχετίστηκε με επινεφριδιακές μεταβολές σε εκθέσεις ελαφρώς υψηλότερες από εκείνες που παρουσιάστηκαν σε κλινικούς ασθενείς. Η επίδραση αυτή σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο πλάσμα. Δεν έχουν αναγνωριστεί παρόμοιες μεταβολές στον άνθρωπο. Δεν σημειώθηκε επίδραση στον φλοιοεπινεφριδιακό άξονα στον άνθρωπο.

Σε μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε δόσεις ρανολαζίνης έως 50 mg/kg/ημέρα (150 mg/m²/ημέρα) σε ποντικούς και 150 mg/kg/ημέρα (900 mg/m²/ημέρα) σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν σχετικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης οποιονδήποτε τύπων όγκου. Αυτές οι δόσεις είναι ισοδύναμες με 0,1 και 0,8 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 2 γραμμαρίων σε mg/m² βάση, και αντιπροσωπεύουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις σε αυτά τα είδη.

Σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η από του στόματος χορήγηση ρανολαζίνης που προκάλεσε έκθεση (AUC) 3,6 φορές ή 6,6 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη σε ανθρώπους, αντίστοιχα, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα.

Διεξήχθησαν μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κονίκλους: δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα έμβρυα κονίκλου όταν οι μητέρες εκτέθηκαν σε ρανολαζίνη με επίπεδα πλάσματος (AUC) παρόμοια με τα αναμενόμενα επίπεδα σε ανθρώπους. Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα έμβρυα όταν οι μητέρες εκτέθηκαν σε επίπεδα 2 φορές μεγαλύτερα (AUC) από τα αναμενόμενα σε ανθρώπους, ενώ μειωμένο βάρος εμβρύου και μειωμένη οστεοποίηση παρατηρήθηκαν όταν η έκθεση των μητέρων ήταν 7,5 φορές από εκείνη που λήφθηκε σε ανθρώπους. Η μεταγεννητική θνησιμότητα των νεογνών δεν καταγράφηκε όταν η έκθεση των θηλαζουσών μητέρων ήταν 1,3 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη στους ανθρώπους, ενώ σε 3 φορές υψηλότερη έκθεση καταγράφηκε μεταγεννητική θνησιμότητα, ταυτόχρονα με αποδεικτικά στοιχεία για την απέκκριση ρανολαζίνης στο γάλα στους αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεογέννητους αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Έκδοχα για όλα τα δισκία ρανολαζίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Κηρός καρναούβης

Υπρομελλόζη

Μαγνήσιο στεατικό
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξείδιο νατρίου
Διοξείδιο τιτανίου

Επιπρόσθετα έκδοχα για δισκίο των 750 mg:

Τριοξική γλυκερόλη
Λακτόζη μονοϋδρική
Κυανό #1/Λαμπρό κυανό FCF αργιλούχος λάκα (E133) και κίτρινο #5/Ταρτραζίνη αργιλούχος λάκα (E102)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

Συσκευασία κυψέλης: 5 χρόνια
Συσκευασία φιάλης: 4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PVC/PVDC/αλουμίνιο των 15 ή 20 δισκίων ανά καρτέλα κυψέλης. Κάθε κουτί περιέχει 2, 3 ή 5 καρτέλες κυψέλης (30, 60, ή 100 δισκία) ή μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας που περιέχει 60 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/462/005 60 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/006 60 δισκία σε φιάλη
EU/1/08/462/011 30 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/012 100 δισκία σε συσκευασία κυψέλης

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιουλίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Μαρτίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Menarini – Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Dresden
Γερμανία

Ή

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Γερμανία

Στο τυπωμένο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος πρέπει να αναφέρεται η επωνυμία και η διεύθυνση του παρασκευαστή υπεύθυνου για την απελευθέρωση της συγκεκριμένης παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα κατατίθεται κάθε τρία χρόνια

Όταν η υποβολή ενός PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, θα πρέπει να κατατίθενται ταυτόχρονα.

Επιπροσθέτως, ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί που περιέχει ταινίες κυψέλης ή κουτί που περιέχει φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας και επισήμανση φιάλης.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ρανολαζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 375 mg ρανολαζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Καταπίνονται ολόκληρα. Μην τα μασάτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/462/001 60 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/002 60 δισκία σε φιάλη
EU/1/08/462/007 30 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/008 100 δισκία σε συσκευασία κυψέλης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ranexa 375 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 375 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ρανολαζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International O.L. S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ήλιος/φεγγάρι σύμβολο

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί που περιέχει ταινίες κυψέλης ή κουτί που περιέχει φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας και επισήμανση φιάλης.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ρανολαζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 500 mg ρανολαζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Καταπίνονται ολόκληρα. Μην τα μασάτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/462/003 60 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/004 60 δισκία σε φιάλη
EU/1/08/462/009 30 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/010 100 δισκία σε συσκευασία κυψέλης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ranexa 500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ρανολαζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ήλιος/φεγγάρι σύμβολο

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί που περιέχει ταινίες κυψέλης ή κουτί που περιέχει φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας και επισήμανση φιάλης.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ρανολαζίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 750 mg ρανολαζίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει τον αζοχρωστικό παράγοντα E102 και λακτόζη, βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για λοιπές πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Καταπίνονται ολόκληρα. Μην τα μασάτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/462/005 60 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/006 60 δισκία σε φιάλη
EU/1/08/462/011 30 δισκία σε συσκευασία κυψέλης
EU/1/08/462/012 100 δισκία σε συσκευασία κυψέλης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ranexa 750 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κυψέλες από PVC/PVDC/Αλουμίνιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ranexa 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Ρανολαζίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International O.L.S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ήλιος/φεγγάρι σύμβολο

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ranexa 375 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
Ranexa 500 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
Ranexa 750 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
ρανολαζίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ranexa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ranexa
3. Πώς να πάρετε το Ranexa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ranexa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ranexa και ποια είναι η χρήση του

Το Ranexa είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της στηθάγχης, που είναι πόνος στο στήθος ή δυσφορία που νοιώθετε σε οποιοδήποτε σημείο στο άνω μέρος του σώματός σας μεταξύ του αυχένα και της άνω κοιλίας, ο οποίος συνήθως προκαλείται μέσω άσκησης ή υπερβολικής δραστηριότητας.

Πρέπει να απευθυνθείτε σε γιατρό εάν δεν αισθάνεσθε καλύτερα ή εάν αισθάνεσθε χειρότερα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ranexa

Μην πάρετε το Ranexa

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρανολαζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6 στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
- σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων (κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη), μυκητιάσεων (ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη), λοίμωξης από HIV (αναστολείς πρωτεάσης), κατάθλιψη (νεφαζοδόνη) ή διαταραχές καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, δοφετιλίδη, ή σοταλόλη).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ranexa:

- σε περίπτωση που έχετε ήπια ή μέτρια νεφρικά προβλήματα.
- σε περίπτωση που έχετε ήπια ηπατικά προβλήματα.
- εάν είχατε παρουσιάσει κάποτε μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).
- εάν είστε ηλικιωμένοι.

- εάν έχετε χαμηλό σωματικό βάρος (60 kg ή λιγότερο).
- σε περίπτωση που έχετε καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας δώσει χαμηλότερη δόση ή να πάρει άλλες προφυλάξεις εάν ισχύει κάποιο από αυτά για εσάς.

Άλλα φάρμακα και Ranexa

Μην χρησιμοποιείτε τα ακόλουθα φάρμακα εάν παίρνετε Ranexa:

- ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων (κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη), μυκητιάσεων (ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη), λοίμωξης από HIV (αναστολείς πρωτεάσης), κατάθλιψη (νεφαζοδόνη), ή διαταραχές καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, δοφετιλίδη, ή σοταλόλη).

Ενημερώσετε τον γιατρό ή φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Ranexa εάν χρησιμοποιείτε:

- ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση βακτηριακής λοίμωξης (ερυθρομυκίνη), ή μυκητίασης (φλουκοναζόλη), ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αποτροπή απόρριψης ενός μεταμοσχευμένου οργάνου (κυκλοσπορίνη), ή εάν παίρνετε δισκία για την καρδιά όπως διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη. Τα φάρμακα αυτά ενδέχεται να προκαλέσουν αύξηση στον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ζάλη, ναυτία, ή έμετο, που είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Ranexa (βλέπε παράγραφο 4). Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σας δώσει χαμηλότερη δόση.
- φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας ή άλλης νευρολογικής διαταραχής (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ή φαινοβαρβιτάλη), εάν παίρνετε ριφαμπικίνη για κάποια λοίμωξη (π.χ. φυματίωση), ή εάν παίρνετε το φυτικό φάρμακο βαλσαμόχορτο, καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να κάνουν το Ranexa να είναι λιγότερο αποτελεσματικό.
- καρδιολογικά φάρμακα που περιέχουν διγοξίνη ή μετοπρολόλη, καθώς ο γιατρός σας ενδέχεται να θέλει να αλλάξει τη δόση αυτού του φαρμάκου ενόσω παίρνετε το Ranexa.
- ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση αλλεργιών (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), διαταραχών καρδιακού ρυθμού (π.χ. δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη), και κατάθλιψης (π.χ. ιμιπραμίνη, δοξεπίνη, αμιτριπυλίνη), καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το ΗΚΓ σας.
- ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (βουπροπιόνη), ψύχωσης, λοίμωξης από HIV (εφαβιρένζη), ή καρκίνου (κυκλοφωσφαμίδη).
- ορισμένα φάρμακα για την θεραπεία των υψηλών επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, ατορβαστατίνη). Αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν μυϊκό πόνο και μυϊκό τραυματισμό. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει να αλλάξει την δοσολογία αυτού του φαρμάκου ενώ λαμβάνεται Ranexa.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων (π.χ. τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, εβερόλιμους). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει να αλλάξει την δοσολογία αυτού του φαρμάκου ενώ λαμβάνεται Ranexa.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε χρησιμοποιήσει πρόσφατα ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Το Ranexa με τροφή και ποτό

Το Ranexa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Ενόσω σας χορηγείται το Ranexa, δεν θα πρέπει να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ.

Κύηση

Δεν θα πρέπει να πάρετε το Ranexa εάν είστε έγκυος εκτός εάν ο γιατρός σας σας έχει συμβουλέψει να το κάνετε.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να πάρετε το Ranexa εάν θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν θηλάζετε.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Ranexa στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας σχετικά με την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

Το Ranexa ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη (συχνές), θολή όραση (όχι συχνές), συγχυτική κατάσταση (όχι συχνές), ψευδαισθήσεις (όχι συχνές), διπλή όραση (όχι συχνές), προβλήματα συντονισμού (σπάνιες) οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν σας παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα, μην οδηγείτε ή μη χειρίζεστε μηχανές μέχρι να έχουν επιλυθεί πλήρως.

Τα δισκία Ranexa παρατεταμένης αποδέσμευσης των 750 mg περιέχουν τον αζοχρωστικό παράγοντα E102. Αυτός ο αζοχρωστικός παράγοντας ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Τα δισκία Ranexa παρατεταμένης αποδέσμευσης των 750 mg περιέχουν λακτόζη μονοϋδρική. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πως να πάρετε το RANEXA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Να καταπίνετε πάντα ολόκληρα τα δισκία μαζί με νερό. Μην θρυμματίζετε, απομυζείτε, ή μασάτε τα δισκία ή μην τα σπάτε στη μέση, καθώς αυτό ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο το φάρμακο απελευθερώνεται από τα δισκία μέσα στο σώμα σας.

Η αρχική δόση για ενήλικες είναι ένα δισκίο των 375 mg δύο φορές ημερησίως. Έπειτα από 2-4 εβδομάδες, ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη δόση ώστε να λάβει την κατάλληλη δράση. Η μέγιστη δόση Ranexa είναι 750 mg δύο φορές ημερησίως.

Είναι σημαντικό να ενημερώνετε το γιατρό σας εάν έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή ναυτία ή έμετο. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή, εάν αυτό δεν επαρκεί, να σταματήσει τη θεραπεία με το Ranexa.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών δεν θα πρέπει να παίρνουν το Ranexa.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ranexa από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία Ranexa ή πάρετε υψηλότερη δόση από τη συνιστώμενη όπως έχει ορίσει ο γιατρός σας, είναι σημαντικό να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας. Εάν δεν μπορείτε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας, πηγαίνετε στο πλησιέστερο τμήμα επείγοντων περιστατικών. Πάρτε μαζί σας τυχόν υπολειπόμενα δισκία, μαζί με τον περιέκτη και το κουτί, έτσι ώστε το προσωπικό του νοσοκομείου να μπορεί εύκολα να καταλάβει τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ranexa

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε εκτός εάν έχει έρθει η ώρα (λιγότερο από 6 ώρες) να πάρετε την επόμενη δόση σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Ranexa και να συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε τα ακόλουθα συμπτώματα αγγειοοιδήματος, η οποία είναι μια σπάνια κατάσταση αλλά μπορεί να είναι σοβαρή:

- διογκωμένο πρόσωπο, γλώσσα, ή λαιμός
- δυσκολία στην κατάποση
- κνίδωση ή δυσκολία στην αναπνοή

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάζετε συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή ναυτία ή έμετο. Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει τη θεραπεία με το Ranexa.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να παρουσιάσετε περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμβαίνουν σε 1 έως 10 χρήστες στους 100) είναι:

Δυσκοιλιότητα
Ζάλη
Πονοκέφαλος
Ναυτία, έμετος
Αίσθηση αδυναμίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμβαίνουν σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000) είναι:

Αλλοιωμένη αίσθηση
Άγχος, δυσκολία ύπνου, συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις
Θολή όραση, οπτική διαταραχή
Αλλαγές στην αίσθηση (αφή ή γεύση), τρόμος, κούραση ή νωθρότητα, νυσταγμός ή υπνηλία, λιποθυμικές τάσεις ή λιποθυμία, ζάλη κατά την ορθοστασία
Σκούρα ούρα, αίμα στα ούρα, δυσκολία ούρησης
Αφυδάτωση
Δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία
Διπλή όραση
Υπερβολική εφίδρωση, κνησμός
Αίσθηση διόγκωσης ή φουσκώματος
Εξάψεις, χαμηλή αρτηριακή πίεση
Αυξήσεις σε μια ουσία που ονομάζεται κρεατινίνη ή αυξήσεις της ουρίας στο αίμα σας, αύξηση των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων, αλλαγές στο ΗΚΓ
Διόγκωση άρθρωσης, πόνος στα άκρα
Απώλεια όρεξης ή/και απώλεια βάρους
Μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία
Εμβοές στα αυτιά ή/και αίσθημα περιστροφής
Στομαχικός πόνος ή δυσφορία, δυσπεψία, ξηροστομία ή αέρια

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (συμβαίνουν σε 1 έως 10 χρήστες στους 10.000) είναι:

Έλλειψη ικανότητας ούρησης
Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές για το ήπαρ
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Αλλαγή στην αίσθηση της όσφρησης, αιμωδία στο στόμα ή στα χείλη, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
Κρύος ιδρώτας, εξάνθημα
Προβλήματα συντονισμού
Αφυδάτωση
Μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την ορθοστασία
Μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή απώλεια συνείδησης
Αποπροσανατολισμός

Αίσθηση ψυχρότητας στα χέρια και τα πόδια
Κνίδωση, αλλεργική αντίδραση δέρματος
Ανικανότητα
Αδυναμία βαδίσματος λόγω ανισοροπίας
Φλεγμονή του εντέρου ή του παγκρέατος
Απώλεια μνήμης
Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού
Χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία) που μπορεί να προκαλέσει κόπωση και σύγχυση, μυικές δεσμιδώσεις, κράμπες και κόμα

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) είναι:

Μυόκλονος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσετε ΤΟ RANEXA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται σε κάθε ταινία κυψέλης δισκίων και στο εξωτερικό του κουτιού και της φιάλης μετά τη ΛΗΞΗ.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης
Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ranexa

Η δραστική ουσία στο Ranexa είναι η ρανολαζίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 375 mg, 500 mg, ή 750 mg ρανολαζίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι: υπομελλόζη, μαγνήσιο στεατικό, συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξείδιο νατρίου, διοξείδιο τιτανίου και κηρός καρναούβης.

Ανάλογα με την περιεκτικότητα του δισκίου, η επικάλυψη του δισκίου περιέχει επίσης:

Δισκίο των 375 mg: macrogol, πολυσορβικό 80, κυανό #2/Ινδικοκαρμίνη (E132)

Δισκίο των 500 mg: macrogol, ταλκ, πολυβινολακκόλη εν μέρει υδροδιαλυτή, οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο σιδήρου κόκκινο (E172)

Δισκίο των 750 mg: τριοξική γλυκερόλη, λακτόζη μονοϋδρική, κυανό #1/Λαμπρό κυανό FCF (E133) και κίτρινο #5/Ταρτραζίνη (E102)

Εμφάνιση του Ranexa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Ranexa δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι δισκία ωοειδούς σχήματος.

Τα δισκία των 375 mg είναι ανοικτού μπλε χρώματος και έχουν εγχάραξη 375 στη μια πλευρά.
Τα δισκία των 500 mg είναι ανοικτού πορτοκαλί χρώματος και έχουν εγχάραξη 500 στη μια πλευρά.
Τα δισκία των 750 mg είναι ανοικτού πράσινου χρώματος και έχουν εγχάραξη 750 στη μια πλευρά.

Το Ranexa διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 30, 60 ή 100 δισκία σε ταινίες κυψέλης ή 60 δισκία σε πλαστικές φιάλες. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Menarini – Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Dresden
Γερμανία

Η

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας

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

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

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

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

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

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
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
A. Menarini Farmaceutica Internazionale A.
Menarini Pharma U.K. S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.