

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ranexa 375 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 375 mg ta' ranolazine.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod

Pillola ċelesti ovali mnaqqxa b' 375 fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ranexa hija indikata bħala terapija *add-on* fl-adulti għall-kura sintomatika ta' pazjenti b'angina pectoris stabbli li mhumiex ikkontrollati adegwament jew mhumiex tolleranti għal terapiji ta' l-ewwel għażla kontra l-angina (bħalma huma mblokkaturi-beta u/jew antagonisti tal-kalċju).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Ranexa tiġi bħala pilloli ta' 375 mg, 500 mg u 750 mg li jerġu l-mediċina bil-mod.

Adulti: Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Ranexa hija ta' 375 mg darbtejn kuljum. Wara 2–4 ġimgħat, id-doża għandha tkun titrata għal 500 mg darbtejn kuljum u, skond ir-reazzjoni tal-pazjent, aktar titratazzjoni għal doża massima rakkomandata ta' 750 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Jekk pazjent jesperjenza avvenimenti avversi relatati mal-kura (eż., sturdament, dardir, jew remettar) tista' teħtieġ titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa għal 500 mg jew 375 mg darbtejn kuljum. Jekk is-sintomi ma jirrisolvux wara tnaqqis fid-doża, il-kura għandha titwaqqaf.

Kura konkomitanti b'impedituri CYP3A4 u P-glycoprotein (P-gp): Hija rakkomandata titrazzjoni bir-reqqa f'pazjenti kkurati b'impedituri CYP3A4 moderati (eż. diltiazem, fluconazole, erythromycin) jew impedituri P-gp (eż. verapamil, ciclosporin) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Għoti ta' impedituri CYP3A4 qawwija flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Indeboliment tal-kliewi: Titrazzjoni tad-doża bir-reqqa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat (tneħħija tal-kreatinina 30–80 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2). Ranexa mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment severi tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied: Titrazzjoni tad-doża bir-reqqa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ranexa mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew severi (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Anzjani: Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti anzjani għandha ssir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). L-anzjani jista' jkollhom zieda fl-esponiment ta' ranolazine minħabba tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi relatat ma'

l-età (ara sezzjoni 5.2). L-inċidenza ta' episodji avversi fl-anzjani kienet aktar għolja (ara sezzjoni 4.8).

Piż baxx: L-inċidenza ta' avvenimenti avversi f'pazjenti b'piż baxx ( $\leq 60$  kg) kienet oġhla. Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti b'piż baxx għandha ssir b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Falliment kongestiv tal-qalb (CHF): Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti b'CHF moderat sa severi (NYHA Klassi III–IV) għandha ssir b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ranexa fit-tfal taht l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati.  
Dejta mhux disponibbli

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Pilloli Ranexa għandhom jinbelgħu sħaħ u mhux mgħaffġin, miksurin, jew magħmudin. Jistgħu jittieħdu ma' l-ikel jew fuq stonku vojti.

## **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1. Indeboliment tal-kliewi severi (rata ta' tneħħija ta' kreatinina  $< 30$  ml/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Indeboliment tal-fwied moderat jew severi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Għoti ta' impedituri CYP3A4 qawwija flimkien (eż. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, impedituri HIV protease, clarithromycin, telithromycin, nefazodone) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Għoti flimkien ta' antiarritmiċi Klassi Ia (eż. quinidine) jew Klassi III (eż. dofetilide, sotalol) barra minn amiodarone.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Meta ranolazine jingħata b'riċetta ta' tabib jew f'titrazzjoni 'l fuq f'pazjenti li fihom hija mistennija zieda fl-esponiment għandha tiġi eżerċitata l-kawtela:

- Għoti ta' impedituri CYP3A4 moderati flimkien (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
- Għoti ta' impedituri P-gp flimkien (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
- Indeboliment tal-fwied ħafif (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).
- Indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat (tneħħija tal-kreatininae 30–80 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Anzjani (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Pazjenti b'piż baxx ( $\leq 60$  kg) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Pazjenti b'CHF moderat sa severi (NYHA Klassi III–IV) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

F'pazjenti b'taħlita ta' dawn il-fatturi huma mistennija zidiet addizzjonali fl-esponiment. X'aktarx li jseħħu effetti sekondarji relatati mad-doża. Jekk Ranexa tintuża f'pazjenti b'taħlita ta' diversi minn dawn il-fatturi, is-sorveljanza ta' avvenimenti avversi għandha tkun frekwenti, id-doża għandha tkun imnaqqsa, u l-kura mwaqqfa, jekk meħtieġ.

Ir-riskju ta' zieda fl-esponiment li twassal għal avvenimenti avversi f'dawn is-sottogruppi differenti hija aktar għolja f'pazjenti b'nuqqas ta' attività ta' CYP2D6 (metabolizzaturi dgħajfin, PM) milli f'suġġetti b'kapaċità metabolizzanti ta' CYP2D6 (metabolizzaturi estensivi, EM) (ara sezzjoni 5.2). Il-prekawzjonijiet ta' hawn fuq huma bbażati fuq riskju f'pazjent CYP2D6 PM, u huma meħtieġa meta l-istatus ta' CYP2D6 ma jkunx magħruf. Hemm ħtieġa aktar baxxa għal prekawzjoniet f'pazjenti bi status CYP2D6 EM. Jekk l-istatus CYP2D6 tal-pazjent ikun ġie stabbilit (eż. permezz ta' ġenotajping) jew huwa diġà magħruf li huwa EM, Ranexa għandha tintuża bil-kawtela f'dawn il-pazjenti meta jkollhom taħlita ta' diversi mill-fatturi ta' riskju ta' hawn fuq.

**Titwil QT:** Ranolazine jimblokka  $I_{Kr}$  u jtaqqal l-intervall QTc b' mod marbut mad-doża. Analizi bbażata fuq il-popolazzjoni ta' dejta kkumbinata minn pazjenti u voluntiera f' saħħithom uriet li l-inżul tar-relazzjoni tal-koncentrazzjoni tal-plażma-QTc kienet stmata li hija 2.4 msek kull 1000 ng/ml, li hija bejn wiehed u ieħor daqs zieda ta' 2- sa 7-msek fuq il-medda ta' koncentrazzjoni fil-plażma għal ranolazine 500 sa 1000 mg darbtejn kuljum. Għaldaqstant, għandha tiġi osservata l-kawtela meta pazjenti bi storja ta' sindromu QT twil konġenitali jew bi storja fil-familja, meta pazjenti b'titwil fl-intervall QT akkwistat, u meta pazjenti li qegħdin jiġu kkurati b'mediċini li jaffettwaw l-intervall QTc (ara wkoll sezzjoni 4.5).

**Interazzjonijiet mediċina-mediċina:** Għoti konkometanti ma' indutturi CYP3A4 huwa mistenni li jwassal għal nuqqas fl-effikaċja. Ranexa m'għandhiex tintuża f'pazjenti kkurati b'indutturi CYP3A4 (eż. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.5).

**Indeboliment tal-kliewi:** Il-funzjoni tal-kliewi tonqos ma' l-età u huwa għaldaqstant importanti li tiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi f'intervalli regolari waqt il-kura b'ranolazine (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.8, u 5.2).

**Sodium:** Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola li terħi l-mediċina bil-mod, li tista' tghid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq ranolazine

**Impedituri CYP3A4 jew P-gp:** Ranolazine huwa sottostrat ta' ċitokroma CYP3A4. Impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-koncentrazzjoniet ta' ranolazine fil-plażma. Il-potenzjal għal avvenimenti avversi relatati mad-doża (eż. dardir, sturdament) jistgħu wkoll jizjeddu mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma. Kura konkometanti ma' 200 mg ketoconazole darbtejn kuljum ziedet l-AUC ta' ranolazine bi 3.0- sa 3.9-il-darba waqt kura b'ranolazine. Mhuwiex rakkomandat li l-impedituri CYP3A4 qawwija (eż. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, impedituri HIV protease, clarithromycin, telithromycin, nefazodone) jittieħdu flimkien ma' ranolazine (ara sezzjoni 4.3). Il-meraq tal-grejpfrut huwa wkoll impeditur CYP3A4 qawwi.

Diltiazem (180 sa 360 mg darba kuljum), impeditur CYP3A4 moderatament qawwi, jikkaguna židiet dipendenti fuq id-doża f'koncentrazzjonijiet medji ta' ranolazine fi stati stabbli ta' 1.5- sa 2.4-il darba. Titrazzjoni bir-reqqa tad-doża ta' Ranexa hija rakkomandata f'pazjenti kkurati b'diltiazem jew impedituri CYP3A4 oħra moderatament qawwija (eż. erythromycin, fluconazole). Jista' jkun hemm bżonn ta' titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ranolazine huwa sottostrat għal P-gp. Impedituri ta' P-gp (eż. ciclosporin, verapamil) iżidu livelli ta' ranolazine fil-plażma. Verapamil (120 mg tliet darbiet kuljum) iżid il-koncentrazzjonijiet ta' stat-fiss ta' ranolazine bi 2.2-il darba. F'pazjenti kkurati b'impedituri P-gp hija rakkomandata titrazzjoni bir-reqqa tad-doża ta' Ranexa. Jista' jkun hemm bżonn ta' titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

**Indutturi CYP3A4:** Rifampicin (600 mg darba kuljum) inaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' stat-fiss ta' ranolazine b'madwar 95%. Il-bidu tal-kura b'Ranexa għandha tiġi evitata waqt l-għoti ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.4).

**Impedituri CYP2D6:** Ranolazine huwa parzjalment metabolizzat minn CYP2D6; għaldaqstant, impedituri ta' din l-enzima jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' ranolazine fil-plażma. Paroxetine, l-impeditur qawwi CYP2D6, f'doża ta' 20 mg darba kuljum, žied il-koncentrazzjonijiet ta' stat fiss ta' 1000 mg ranolazine darbtejn kuljum fil-plażma b'medja ta' 1.2-il darba. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Fil-livell ta' doża ta' 500 mg darbtejn kuljum, għoti flimkien ma' impeditur qawwi ta' CYP2D6 jista' jirriżulta f'zieda fl-AUC ta' ranolazine b'madwar 62%.

## Effetti ta' ranolazine fuq prodotti mediċinali oħra

Ranolazine huwa impeditur ta' P-gp moderat għal qawwi u impeditur hafif ta' CYP3A4, u jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' P-gp jew CYP3A4. Tista' tiżdid id-distribuzzjoni fit-tessuti ta' mediċini li huma trasportati minn P-gp.

Aġġustamenti tad-doża ta' sottostrati sensitivi għal CYP3A4 (eż simvastatin, lovastatin) u sottostrati ta' CYP3A4 b' medda terapewtika dejqa (eż, cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus) jistgħu jkunu meħtieġa minhabba li RANEXA tista' tgholli l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini.

Dejta disponibbli tissuggerixxi li ranolazine huwa impeditur hafif ta' CYP2D6. Ranexa 750 mg darbtejn kuljum żiedet il-konċentrazzjonijiet ta' metoprolol fil-plażma b' 1.8-il darba. Għalhekk, l-esponiment għal metoprolol jew sottostrati ta' CYP2D6 (eż. propafenone u fleicainide jew, fuq livell aktar baxx, antidepressanti triċikliċi u antipsikotiċi) jista' jiżdid waqt għoti konkormittanti ma' Ranexa, u jistgħu jhejtieġu dozi aktar baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Il-potenzjal għal impediment ta' CYP2B6 ma ġiex evalwat. Huwa rakkomandat li tintuża l-kawtela waqt għoti konkormittanti ma' sottostrati CYP2B6 (eż. bupropion, efavirenz, cyclophosphamide).

Digoxin: Żieda ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' digoxin b' medja ta' 1.5-il darba ġiet irrapportata meta Ranexa u digoxin jingħataw fl-istess ħin. Għaldaqstant, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu sorveljati wara l-bidu u t-twaqqif ta' terapija Ranexa.

Simvastatin: Il-metabolizmu u r-rata ta' eliminazzjoni ta' simvastatin huma dipendenti bil-bosta fuq CYP3A4. Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum żiedet il-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin lactone fil-plażma, aċidu simvastatin b' madwar id-doppju. Rabdomajelosi kienet assoċjata ma' dozi għoljin ta' simvastatin u każijiet ta' rabdomajelosi deħru f' pazjenti li kienu qed jirċievu Ranexa u simvastatin, f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Illimita d-doża ta' simvastatin għal 20 mg darba kuljum f' pazjenti li jkunu qed jieħdu kwalunkwe doża ta' Ranexa.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum żied is-Cmax u AUC ta' atorvastatin 80 mg darba kuljum b' 1.4- u 1.3-il darba, rispettivament u bidel is-Cmax u l-AUC tal-metaboli ta' atorvastatin b' anqas minn 35%. Limitazzjoni tad-doża ta' atorvastatin u monitoraġġ kliniku xieraq jistgħu ikunu meqjusa meta jkun qed jittiehed Ranexa.

Limitazzjoni tad-doża ta' statins oħrajn, li huma metabolizzati b' CYP3A4 (eż lovastatin), jista' jkun meqjus meta jkun qed jittiehed Ranexa.

Tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus: Żiediet tal-konċentrazzjoni ta' tacrolimus fil-plażma, sottostrat ta' CYP3A4, deħru f' pazjenti wara li rċievw ranolazine. Huwa rakkomandat li l-livelli ta' tacrolimus fid-demm ikunu monitorjati meta tingħata Ranexa flimkien ma' tacrolimus u li d-dożagġ ta' tacrolimus jiġi aġġustat skont il-bżonn. Dan huwa rakkomandat ukoll għas-sottostrati l-oħra ta' CYP3A4 b' medda terapewtika dejqa (eż. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Mediċini li jinġarru mit-Trasportatur Ketajoniku Organiku-2 (OCT2): L-esponiment ta' metformin (1000 mg darbtejn kuljum) fil-plażma żdied b' 1.4- u 1.8-il darba f' individwi b' dijabete mellitus tat-tip 2 meta ngħata ma' RANEXA 500 mg u 1000 mg darbtejn kuljum rispettivament. L-esponiment ta' sottostrati OCT2 oħra, inklużi iżda mhux biss pindolol u varenicline, jistgħu jkunu effettwati fi grad simili.

Hemm riskju teoretiku li kura konkormittanti ta' ranolazine ma' mediċini oħra li huma magħruffin li jtawwlu l-intervall QTc jistgħu jagħtu lok għal interazzjoni farmakodinamika, iżidu r-riskju ta' interazzjoni farmakodinamika u jżidu r-riskju ta' aritmiji ventrikulari. Eżempji ta' mediċini minn dawn jinkludu ċerti antihistamini (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine), ċerti antiarritmiċi (eż. quinidine, disopyramide, procainamide), erythromycin, u antidepressanti triċikliċi (eż. imipramine, doxepin, amitriptyline).

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala: Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' ranolazine f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq l-embriju (ara Sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies, mhux l-magħruf. Ranexa m'għandhux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx b'zonn ċar.

Treddigh: Mhuwiex magħruf jekk ranolazine jgħix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ranolazine fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara Sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi li qed jitreddgħu mhux eskluż. Ranexa m'għandhiex tintuża waqt it-treddigh.

Fertilità: Fl-animali, studji fuq ir-riproduzzjoni ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' ranolazine fuq il-fertilità fil-bniedem mhux magħruf.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux l-studji dwar l-effetti ta' Ranexa fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Ranexa tista' tikkaguna sturdament, vista m'cajjpra, diplopja, stat konfużjonali, koordinazzjoni anormali u allucinazzjoni (ara sezzjoni 4.8), li tista' taffettwa l-ħila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti li qegħdin jirċievu Ranexa huma ġeneralment ħfief għal moderati fis-severità u ta' spiss jiżviluppaw fi żmien l-ewwel ġimgħatejn ta' kura. Dawn kienu rrapportati waqt program ta' żvilupp kliniku Fażi 3, li nkludew total ta' 1,030 pazjent b'angina kronika kkurati b'Ranexa.

L-avvenimenti avversi, ikkunsidrati li huma possibbilment relatati mal-kura, huma elenkati hawn taħt permezz ta' sistema tal-gisem, klassifika ta' l-organi, u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), u rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

##### Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

*Mhux komuni*: anoressja, tnaqqis fl-aptit, deidratazzjoni

*Rari*: iponatrimja

##### Disturbi psikjatriċi

*Mhux komuni*: ansjetà, insomnja, stat konfużjonali, allucinazzjoni.

*Rari*: diżorjentazzjoni.

##### Disturbi fis-sistema nervuża

*Komuni*: sturdament, uġiġħ ta' ras.

*Mhux komuni*: letargija, ħass ħażin, ipoestizja, ngħas, rogħda, sturdament posturali, paraesteżija.

*Rari*: amneżija, tnaqqis fil-livell tas-sensi, telf tas-sensi, koordinazzjoni anormali, disturbi fil-qagħda, parożmja.

*Mhux magħruf*: mijoklonus

##### Disturbi fl-għajnejn

*Mhux komuni*: viżta m'cajjpra, disturbi fil-viżta, diplopja.

##### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

*Mhux komuni*: vertiġini, tinnitus.

*Rari*: indeboliment tas-smiġħ.

##### Disturbi vaskulari

*Mhux komuni*: fwawar, pressjoni baxxa

*Rari:* kesha fl-estrematjiet, pressjoni baxxa ortostatika.

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

*Mhux komuni:* dispnija, sogħla, epitassi

*Rari:* għafis fuq il-gerżuma.

#### Disturbi gastro-intestinali

*Komuni:* stitikezza, remettar, dardir.

*Mhux komuni:* ugiġh addominali, halq xott, dispepsja, gass, dwejjjaq fl-istonku.

*Rari:* pankreatite, duwodenite erożiva, ipoestiżja orali.

#### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

*Mhux komuni:* prurite, raxx, iperidroži.

*Rari:* anġjoedima, dermatite allergika, urtikarja, għaraq kiesaħ, raxx.

#### Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue

*Mhux komuni:* ugiġh fl-estremità, buġhawwieġ, nefha fil-ġogi, indeboliment muskolari.

#### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka

*Mhux komuni:* disurja, ematurja, kromaturja.

*Rari:* insuffiċjenza renali akuta, ma tkunx tista' tgħaddi l-awrina.

#### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

*Rari:* funzjoni erettili hażina.

#### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

*Komuni:* astenja.

*Mhux komuni:* għeja kbira, edima periferali.

#### Investigazzjonijiet

*Mhux komuni:* žieda fil-kreatinina fid-demmi, žieda fil-ureja fid-demmi, titwil fl-intervall QT ikkoreġut, žieda fl-għadd ta' plejtlits jew ta' ċelloli bojod tad-demmi, tnaqqis fil-piż.

*Rari:* livelli għoljin ta' enzimi epatiċi.

Il-profil ta' l-avveniment avers kien ġeneralment simili fl-istudju MERLIN-TIMI 36. F'dan l-istudju li sar fit-tul, insuffiċjenza tal-kliewi akuta ġie rrapportat ukoll b'incidenza ta' inqas minn 1% ta' pazjenti li ngħataw placebo u ranolazine. Evalwazzjonijiet f'pazjenti li jistgħu jkunu kkunsidrati f'riskju oġħla ta' avvenimenti avversi meta kkurati bi prodotti mediċinali kontra l-angina oħra, eż. pazjenti bid-dijabete, falliment tal-qalb Klassi I u II, jew mard li jostakola l-passaġġi ta' l-arja, ikkonfermaw li dawn il-kondizzjonijiet ma kinux assoċjati ma' židiet klinikament sinifikattivi fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi.

Žieda fl-incidenza ta' avvenimenti avversi dehret fost pazjenti ttrattati b'ranolazine fil-prova RIVER-PCI (ara sezzjoni 5.1) fejn pazjenti b'rivaskularizzazzjoni mhux kompluta wara PCI ingħataw ranolazine sa 1,000 mg darbtejn kuljum jew placebo għal madwar 70 ġimgħa. F'dan l-istudju kien hemm rata oġħla ta' rappurtar ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb fil-grupp ta' ranolazine (2.2% vs 1.0% fil-placebo). Barra dan, attakk iskemiku temporanju seħħ b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'ranolazine 1,000 mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-placebo (1.0% vs 0.2%, rispettivament); madankollu, l-incidenza ta' puplesija kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament (ranolazine 1.7% vs placebo 1.5%).

Anzjani, indeboliment tal-kliewi, u piż baxx: B'mod ġenerali, avvenimenti avversi seħħew aktar frekwenti fost pazjenti anzjani u pazjenti b'indeboliment tal-kliewi; madankollu, it-tipi ta' avvenimenti f'dawn is-sottogruppi kienu simili għal dawk osservati fil-popolazzjoni ġenerali. Fost l-aktar avvenimenti komuni rapportati, l-avvenimenti li ġejjin seħħew aktar ta' spiss b'Ranexa (frekwenzi korretti bi placebo) fl-anzjani (età ≥ 75-il sena) milli f'pazjenti aktar żgħar (età < 75-il sena): stitikezza

(8% kontra 5%), dardir (6% kontra 3%), pressjoni tad-demm baxxa (5% kontra 1%), u remettar (4% kontra 1%).

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina  $\geq 30$ -80 ml/min u  $\leq 80$  ml/min) meta mqabbla ma' dawk b'funzjoni tal-kliewi normali (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina  $> 80$  ml/min), l-aktar avvenimenti rrapportati b'mod komuni u l-frekwenzi korretti bi placebo nkludew: stitikezza (8% kontra 4%), sturdament (7% kontra 5%), u dardir (4% kontra 2%).

B'mod ġenerali, it-tip u l-frekwenza ta' avvenimenti avversi rrapportati f'pazjenti b'piż korporali baxx ( $\leq 60$  kg) kienu simili għal dawk ta' pazjenti b'piż korporali aktar għoli ( $> 60$  kg); madankollu, il-frekwenzi korretti bi placebo ta' l-avvenimenti avversi komuni li ġejjin kienu aktar għoljin f'pazjenti b'piż korporali baxx milli f'pazjenti aktar tqal: dardir (14% kontra 2%), remettar (6% kontra 1%), u pressjoni tad-demm baxxa (4% kontra 2%).

Sejbiet tal-laboratorju: Elevazzjonijiet żgħar, klinikament insinifikanti, riversibbli f'livelli ta' kreatinina fis-serum kienu osservati f'suġġetti f'saħħithom u pazjenti kkurati b'Ranexa. Ma kien hemm l-ebda tossiċità tal-kliewi relatata ma' dawn is-sejbiet. Studju ta' funzjoni tal-kliewi f'voluntiera f'saħħithom wera tnaqqis fir-rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina mingħajr l-ebda bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari konsistenti ma' impediment ta' tnixxija tubulari tal-kliewi ta' kreatinina.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Fi studju ta' tolerabbiltà ta' dożaġġ orali għoli f'pazjenti b'angina, l-inċidenza ta' sturdament, dardir, u remettar żdiedu b'mod dipendenti fuq id-doża. Barra dawn l-avvenimenti avversi, kienu osservati diplopja, letargija, u hażen ħazin fi studju ta' dożaġġ eċċessiv intravenuż f'voluntiera f'saħħithom. Fil-każ ta' teħid eċċessiv, il-pazjent għandu jkun sorveljat mill-qrib u l-kura għandha tkun sintomatika u supportiva.

Madwar 62% ta' ranolazine jeħel ma' proteini fil-plażma, u għaldaqstant, x'aktarx li ma sseħħ eliminazzjoni sħiħa permezz ta' l-emodijalizi.

F'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva intenzjonali b'Ranexa waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra b'riżultat fatali.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet kardijaċi oħra, Kodiċi ATC: C01EB18

Mekkaniżmu ta' azzjoni: Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' ranolazine huwa fil-parti l-kbira mhux magħruf. Ranolazine jista' jkollu xi effetti kontra l-angina permezz ta' impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju fiċ-ċelloli kardijaċi. Dan inaqqas l-akkumulazzjoni intracellolari tas-sodju u konsegwentement inaqqas it-tagħbija żejda ta' kalċju intracellolari.

Ranolazine, permezz ta' l-azzjoni li jnaqqas il-kurrent ittardjat tas-sodju, huwa kkunsidrat li jnaqqas dawn l-iżbilanċi joniċi intracellolari waqt l-iskemija. Dan it-tnaqqis fit-tagħbija żejda ta' kalċju ċellolari huwa mistenni li jtejjeb ir-rilassament majokardjali u b'hekk inaqqas l-ebusija dijastolika ventrikolari xellugija. Evidenza klinika ta' impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju permezz ta'



ranolazine hija pprovduta permezz ta' tqassir sinifikattiv ta' l-intervall QTc u titjib fir-rilassament diastoliku fi studju b'tikketta miftuħa ta' 5 pazjenti b'sindromu QT twil (LQT3 ikollu mutazzjoni ta' gene SCN5A ΔKPQ).

Dawn l-effetti ma jiddependux fuq bidliet fir-rata ta' thabbit tal-qalb, pressjoni tad-demem, jew vazodilatazzjoni.

#### Effetti farmakodinamici

Effetti emodinamici: Tnaqqis minimu fir-rata tal-qalb medja (< 2 taħbitiet kull minuta) u fil-pressjoni tad-demem sistolika medja (< 3 mm Hg) kien osservat f'pazjenti kkurati b'ranolazine kemm waħdu jew f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kontra l-angina fi studji kkontrollati.

Effetti elettrokardjografiċi: Żidiet relatati mad-doża u mal-konċentrazzjoni fil-plażma fl-intervall QTc (madwar 6 msec f'1000 mg darbtejn kuljum), tnaqqis fl-estensjoni tal-mewġa T, u f'xi każijiet mewġiet T taljati, ġew osservati f'pazjenti ikkurati b'Ranexa. Dawn l-effetti ta' ranolazine fuq l-elettrokardjogramma tal-wiċċ jinhasbu li jirriżultaw minn impediment tal-kurrent tal-potassju li jikkoregi malajr, li jtawwal il-potenzjal ta' l-azzjoni ventrikolari, u minn impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju, li jqassar l-potenzjal ta' l-azzjoni ventrikolari. Analizi tal-popolazzjoni ta' dejta kkumbinata minn 1,308-il pazjent u voluntiera f'saħħithom urew żieda medja fil-QTc mil-linja bażi b'2.4 msec kull 1000 ng/ml konċentrazzjoni ta' ranolazine fil-plażma. Dan il-valur huwa konsistenti ma' dejta minn studji kliniċi tal-pern, fejn tiddiliet medji mil-linja bażi fil-QTcF (korrezzjoni ta' Fridericia), wara doži ta' 500 u 750 mg darbtejn kuljum, kienu 1.9 u 4.9 msec, rispettivament. Iż-żurżieqa hija aktar għolja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied klinikament sinifikattiv.

Fi studju (MERLIN-TIMI 36) ta' effett kbir f'6,560 pazjent b'UA/NSTEMI ACS, ma kien hemm l-ebda differenza bejn Ranexa u placebo fir-riskju ta' mortalità mill-kaġunijiet kollha (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.99), mewt kardijaka f'daqqa waħda (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.87), jew il-frekwenza ta' aritmiji sintomatiċi dokumentati (3.0% kontra 3.1%).

L-ebda effetti proarritmiċi ma kienu osservati fi 3,162 pazjent ikkurati b'Ranexa abbażi ta' monitoraġġ Holter ta' 7 ijiem fl-istudju MERLIN-TIMI 36. Kien hemm inċidenza ferm aktar baxxa ta' aritmiji f'pazjenti kkurati b'Ranexa (80%) kontra placebo (87%), inklużi takikardja ventrikulari ≥ 8 taħbitiet (5% kontra 8%).

Effikaċja klinika u sigurtà: Studji kliniċi wrew l-effikaċja u s-sigurtà ta' Ranexa fil-kura ta' pazjenti b'angina kronika, kemm waħidha jew meta l-benefiċċju ta' prodotti mediċinali kontra l-angina oħra ma kienx tajjeb biżżejjed.

Fl-istudju ewlieni, CARISA, Ranexa kienet miżjuda ma' kura b'atenolol 50 mg darba kuljum, amlodipine 5 mg darba kuljum, jew diltiazem 180 mg darba kuljum. Tmien mija u tlieta u għoxrin pazjent (23% nisa) kienu randomizzati li jirċievu 12-il ġimgħa ta' kura b'Ranexa 750 mg darbtejn kuljum, 1000 mg darbtejn kuljum, jew placebo. Ranexa wriet effikaċja akbar minn placebo fit-titwil taż-żmien ta' eżerċizzju f'livelli minimi, f'ġimgħa 12 għaž-żewġ doži studjati meta wżata bhala terapija *add-on*. Madankollu, ma kien hemm l-ebda differenza fit-tul ta' żmien ta' l-eżerċizzju bejn iż-żewġ doži (24 sekonda meta mqabbla ma' placebo;  $p \leq 0.03$ ).

Ranexa irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' attacchi ta' angina kull ġimgħa u l-konsum ta' nitroglіċerina li taħdem għal qasir żmien meta mqabbla ma' placebo. Ma żviluppatx tolleranza għal ranolazine waqt il-kura u żieda *rebound* fl-attakki ta' l-angina ma kinitx osservata wara twaqqif ta' f'daqqa waħda. It-titjib fit-tul ta' hin ta' l-eżerċizzju fin-nisa kien ta' madwar 33% tat-titjib fl-irġiel fil-livell ta' doża ta' 1000 mg darbtejn kuljum. Madankollu, l-irġiel u n-nisa kellhom tnaqqis simili fil-frekwenza ta' attacchi ta' angina u konsum ta' nitroglіċerina. Minhabba l-effetti sekondarji dipendenti fuq id-doża u effikaċja simili f'750 u 1000 mg darbtejn kuljum, hija rakkomandata doża massima ta' 750 mg darbtejn kuljum.

Fit-tieni studju, ERICA, Ranexa kienet miżjuda ma' kura ta' amlodipine 10 mg darba kuljum (id-doża massima ittikkettjata). Flames mija u hamsa u sittin pazjent kienu randomizzati biex jirċievu doża tal-bidu ta' Ranexa 500 mg darbtejn kuljum jew placebo għal ġimgħa, segwiti b'6 ġimgħat ta' kura b'Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum jew placebo, f'addizzjoni ma' kura konkometanti b'amlodipine 10 mg darba kuljum. Barra minn hekk, 45% mill-popolazzjoni ta' l-istudju rċiviet ukoll nitrati li jaħdmu fit-tul. Ranexa rriżultat fi tnaqqis sinifikanti fin-numri ta' attackki ta' l-aġina kull ġimgħa ( $p = 0.028$ ) u l-konsum ta' nitroglicerina ( $p = 0.014$ ) li taħdem għal qasir żmien meta mqabbla ma' placebo. Kemm in-numru ta' attackki ta' aġina u l-pilloli ta' nitroglicerina kkunsmati naqsu b'madwar wieħed fil-ġimgħa.

Fl-istudju ewlieni ta' sejbien tad-doża, MARISA, ranolazine intuża bħala monoterapja. Mija u wieħed u disġhin pazjent kienu rrandomizzati għal kura b'Ranexa 500 mg darbtejn kuljum, 1000 mg darbtejn kuljum, 1500 mg darbtejn kuljum, u placebo li jaqbel, kollha għal ġimgħa f'disinn *crossover*. Ranexa kienet superjuri b'mod sinifikanti għal placebo fid-doži kollha studjati f'li ttawwal il-hin ta' l-eżerċizzju, żmien għal aġina, u żmien għal depressjoni tas-segment ST b'mm 1 b'relazżjoni osservata ta' doża-rispons. It-titjib f'kemm idum l-eżerċizzju kien statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' placebo għat-tliet doži l-oħrajn kollha ta' ranolazine minn 24 sekonda b'500 mg darbtejn kuljum għal 46 sekonda b'1500 mg darbtejn kuljum, u dan juri rispons relatat mad-doża. F'dan l-istudju, it-tul ta' hin ta' l-eżerċizzju kien l-itwal fil-grupp ta' 1500 mg; madankollu, kien hemm żieda sproporzjonali fl-effetti sekondarji, u d-doża 1500 mg ma kinitx studjata aktar.

Fi studju ta' riżultat kbir (MERLIN-TIMI 36) f'6,560 pazjent b'UA/NSTEMI ACS, ma kien ebda differenza fir-riskju tal-mortalità b'kull kawża (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.99), mewta kardijaka f'daqqa (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.87), jew il-frekwenza ta' l-arritmiji sintomatiċi dokumentati (3.0% kontra 3.1%) bejn Ranexa u placebo meta miżjuda ma' terapja medika standard (inklużi mblokkaturi-beta, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, nitrati, mediċini kontra l-pjastrini, prodotti mediċinali li jbaxxu l-lipidi u impedituri ACE). Madwar nofs il-pazjenti f'MERLIN-TIMI 36 kellhom storja ta' aġina. Ir-riżultati wrew li t-tul ta' l-eżerċizzju kien 31 sekonda itwal f'pazjenti b'ranolazine meta mqabbla ma' pazjenti bi placebo ( $p = 0.002$ ). Il-Kwestjonarju ta' Seattle dwar l-Aġina wera effetti sinifikanti fuq bosta dimensjonijiet, inkluż il-frekwenza ta' l-aġina ( $p < 0.001$ ), meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bi placebo.

Proporzjon żgħir ta' nies mhux Kawkasi kienu inklużi fl-istudji kliniċi kkontrollati; għaldaqstant, l-ebda konklużjoni ma setgħet tingħbed rigward l-effett u s-sigurtà f'nies mhux Kawkasi.

Fi prova ta' fażi 3, ikkontrollata bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, immexxija mill-avvenimenti (RIVER-PCI) f'2,604 pazjenti b'età  $\geq 18$ -il sena bi storja ta' aġina kronika u rivaskularizzazzjoni mhux kompluta wara intervent perkutanju koronarju (PCI) il-pazjenti ždidtilhom id-doża f'it f'it għal 1,000 mg darbtejn kuljum (dożaġġ li mhuwiex approvat fl-SmPC attwali). Ma sehħet l-ebda differenza sinifikanti fl-iskop finali primarju kompost (żmien għall-ewwel darba li sehħet rivaskularizzazzjoni mmexxija minn iskemija jew rikoverar l-isptar immexxi minn iskemija mingħajr rivaskularizzazzjoni) fil-grupp ta' ranolazine (26.2%) versus il-grupp tal-placebo (28.3%), proporzjon ta' periklu 0.95, 95% CI 0.82-1.10  $p = 0.48$ . Ir-riskju ta' mortalità minn kull kawża, mewt CV jew avventimeti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*) u rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb kien simili bejn il-gruppi ta' trattament fil-popolazzjoni globali; madankollu, MACE kienu irrappurtati aktar frekwenti f'pazjenti  $\geq 75$  sena ttrattati b'ranolazine meta mqabbla mal-placebo (17.0% vs 11.3%, rispettivament); barra dan kien hemm židiet numerici fil-mortalità minn kull kawża f'pazjenti  $\geq 75$  sena (9.2% vs. 5.1%,  $p = 0.074$ ).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għoti orali ta' Ranexa, konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) huma tipikament osservati bejn 2 sa 6 sigħat. Ġeneralment stat fiss jintlahaq fi żmien 3 ijiem ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum.

Assorbiment: Il-bijodisponibilità ta' wara għoti orali ta' pilloli ranolazine li jerfuha immedjatement varjat minn 35–50%, b'varjabbiltà kbira bejn l-individwi. L-espożizzjoni ta' Ranexa tizdied aktar

milli fi proporzjon mad-doża. Kien hemm żieda ta' 2.5 sa 3 darbjet f'AUC ta' stat fiss hekk kif id-doża żdiedet minn 500 mg għal 1000 mg darbtejn kuljum. Fi studju farmakokinetiku f'voluntieri f'saħħithom, is-  $C_{max}$  ta' stat fiss kienet, bejn wiehed u iehor, medja ta' 1770 (SD 1040) ng/ml, u  $1-AUC_{0-12}$  ta' stat fiss kienet, medja ta', 13,700 (SD 8290) ng x h/ml, wara doża ta' 500 mg darbtejn kuljum. L-ikel ma jaffettwax ir-rata u l-medda ta' assorbiment ta' ranolazine.

**Distribuzzjoni:** Madwar 62% ta' ranolazine jeħel ma' proteini fil-plażma, prinċipalment alpha-1 acid glycoprotein u b'mod dgħajjef ma' albumin. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' stat fiss ( $V_{ss}$ ) medju huwa madwar 180 l.

**Eliminazzjoni:** Ranolazine huwa eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu. Inqas minn 5% tad-doża hija eliminata mhux mibdula fl-awrina u l-ippurgar. Wara l-ghoti orali ta' doża waħdanija ta' 500 mg ta' [ $^{14}C$ ]-ranolazine lil suġġetti f'saħħithom, 73% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u 25% fl-ippurgar.

Ir-rata ta' eliminazzjoni ta' ranolazine hija dipendenti fuq id-doża, li tonqos b'żieda fid-doża. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hija madwar 2–3 sigħat wara għoti intravenuż. Il-half-life terminali fi stat fiss wara għoti orali ta' ranolazine huwa madwar 7 sigħat, minħabba r-rata ta' eliminazzjoni limitata mill-assorbiment.

**Bijotrasformazzjoni:** Ranolazine jgħaddi minn metaboliżmu rapidu u estensiv. F'adulti żgħar f'saħħithom, ranolazine jagħti spjegazzjoni għal madwar 13% tar-radjuattività fil-plażma wara doża waħda orali ta' 500 mg ta' [ $^{14}C$ ]-ranolazine. Numru kbir ta' metaboliti ġew identifikati fil-plażma tal-bniedem (47 metabolit), fl-awrina (> 100 metabolit), u fl-ippurgar (25 metabolit). Erbatax il-mogħdija primarja ġew identifikati mil-liema O-demethylation u N-dealkylation huma l-aktar importanti. Studji *in vitro* permezz ta' l-użu ta' mikrożomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li ranolazine huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4, u wkoll minn CYP2D6. F'500 mg darbtejn kuljum, suġġetti li m'għandhomx attività CYP2D6 (metabolizzaturi dgħajfin, PM) kellhom  $1-AUC$  62% aktar għolja minn suġġetti b'kapacità metabolizzanti CYP2D6 (metabolizzaturi estensivi, EM). Id-differenza korrespondenti fid-doża ta' 1000 mg darbtejn kuljum kienet ta' 25%.

### Popolazzjonijiet speċjali

L-influenza ta' fatturi diversi fuq il-farmakokinetiċi ta' ranolazine kienu stmati f'evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni f'928 pazjent b'anġina u suġġetti b'saħħithom.

**Effetti ta' sess:** Is-sess m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq parametri farmokokinetiċi.

**Pazjenti anzjani:** L-età waħidha ma għandha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq parametri farmakokinetiċi. Madankollu, l-anzjani jistgħu jkunu żiedu l-esponiment ta' ranolazine minħabba tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi relatat ma' l-età.

**Piż korporali:** Meta mqabbel ma' suġġetti li jiżnu 70 kg, l-esponiment kien stmat li huwa madwar 1.4-il darba aktar għoli f'suġġetti li jiżnu 40 kg.

**CHF:** CHF NYHA Klassi III u IV kienu stmati li għandhom konċentrazzjonijiet fil-plażma madwar 1.3 darba aktar għoljin.

**Indeboliment tal-kliewi:** Fi studju li evalwa l-influenza tal-funzjoni tal-kliewi fuq farmakokinetiċi ta' ranolazine,  $1-AUC$  ta' ranolazine kienet bħala medja 1.7 sa 2 drabi oghla f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat, u sever, meta mqabblin ma' suġġetti b'funzjoni tal-kliewi normali. Kien hemm varjabbiltà kbira fl- $AUC$  ta' bejn l-individwi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi.  $1-AUC$  tal-metaboliti żdiedet ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi.  $1-AUC$  ta' wiehed mill-metaboliti farmakoloġikament attiv ta' ranolazine żdiedet b'5 darbjet f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever.

F'analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, żieda fl-esponiment ta' ranolazine ta' 1.2-il darba kienet stmata f'suġġetti b'indeboliment moderat (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina 40 ml/min). F'suġġetti

b'indeboliment tal-kliewi sever (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina 10–30 ml/min), kienet stmata žieda ta' 1.3 sa 1.8 drabi fl-esponiment ta' ranolazine.

L-influenza ta' dijaliżi fuq il-farmakokinetiċi ta' ranolazine ma ġietx evalwata.

Indeboliment tal-fwied: Il-farmakokinetiċi ta' ranolazine ġew evalwati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat. Ma hemm l-ebda dejta f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever. L-AUC ta' ranolazine ma kienitx influwenzata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif iżda ždiedet 1.8-il darba f'pazjenti b'indeboliment moderat. Titwil QT kien aktar prominenti f'dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika: Il-parametri farmakokinetiċi ta' ranolazine ma ġewx studjati fil-popolazzjoni pedjatrika (< 18-il sena).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Reazzjonijiet avversi mhux osservati fi studji kliniċi, iżda dehru f'annimali f'livelli simili għal esponiment kliniku kienu kif ġejjin, Ranolazine kien assoċjat ma' aċċessjonijiet u žieda fil-mortalità fil-firien u fil-klieb f'koncentrazzjonijiet fil-plażma madwar 3 drabi aktar għoljin milli fid-doża klinika massima proposta.

Tossicità kronika fil-firien indikat li l-kura kienet assoċjata ma' bidliet adrenali f'esponimenti ftit aktar għoljin minn dawk li dehru f'pazjenti kliniċi. Dan l-effett kien assoċjat ma' koncentrazzjonijiet aktar għoljin ta' kolesterol fil-plażma. L-ebda bidla simili ma ġiet identifikata fil-bnedmin. L-ebda effett fl-assi adreno-kortikali ma kien innotat fil-bnedmin.

Fi studji ta' karċinoġeniċità f'doži ta' ranolazine sa 50 mg/kg/kuljum (150 mg/m<sup>2</sup>/kuljum) fil-ġrieden u 150 mg/kg/kuljum (900 mg/m<sup>2</sup>/kuljum) fil-firien, ma ntwerew l-ebda židiet rilevanti fl-inċidenza ta' xi tipi ta' tumuri. Dawn id-doži huma ekwivalenti għal 0.1 u 0.8-il darba, rispettivament, id-doża massima rrakkomandata għal bniedem ta' 2 grammi fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>, u jirrappreżentaw id-doži massimi ttollerati f'dawn l-ispeċi.

Fil-firien irġiel u nisa, l-ġhoti mill-ħalq ta' ranolazine li pproduċa esponimenti (AUC) 3.6 drabi jew 6.6 drabi aktar minn dak mistenni fil-bniedem, rispettivament, ma kellu l-ebda effett fuq il-feritlità.

Studji dwar tossicità fl-embriju u fil-fetu saru fil-firien u l-fniek: ma ġie nnutat l-ebda effett fuq il-feti tal-fniek meta l-ommijiet ġew esposti għal livelli (AUC) ta' ranolazine fil-plasma jixbhu l-livelli mistennija fil-bniedem. Fil-firien, ma ġie nnutat l-eba effett fuq il-fetu meta l-ommijiet ġew esposti għal livelli (AUC) darbtejn oġhla minn dawk mistennija fil-bniedem, filwaqt li ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-fetu u ossifikazzjoni mnaqqsa meta l-esponiment tal-ommijiet kien 7.5 drabi aktar minn dak li nkiseb fil-bniedem. Mewt tal-frieħ wara t-twelid ma ġietx irreġistrata meta l-esponiment tal-ommijiet li kienu qed ireddgħu kien 1.3 drabi oġhla minn dak mistenni fil-bniedem, filwaqt li b'esponiment ta' 3 darbiet oġhla ġiet irreġistata mewt wara t-twelid, flimkien ma' xhieda ta' tneħħija ta' ranolazine fil-ħalib fil-firien. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fil-firien tat-twelid b'livelli ta' esponimenti jixbhu dawk osservati fil-bniedem.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Sustanzi mhux attivi għall-pilloli ta' ranolazine kollha li jerħu l-mediċina bil-mod:

Carnauba wax

Hypromellose

Magnesium stearate

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1)

Microcrystalline cellulose

Sodium hydroxide

Titanium dioxide

Sustanzi mhux attivi għall-pilloli ta' 375 mg:

Macrogol

Polysorbate 80

Blu #2/Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Pakkett tal-folji: 5 snin

Pakkett tal-flixxun: 4 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna l-speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji ta' PVC/PVDC/Aluminju ta' 15 jew 20 pilloli kull folja. Kull kartuna fiha 2, 3, jew 5 folji (30, 60, jew 100 pillola) jew flixxun HDPE li fih 60 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Il-Lussemburgu

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/462/001 60 pillola f' pakkett ta' folji

EU/1/08/462/002 60 pillola fi flixxun

EU/1/08/462/007 30 pillola f' pakkett ta' folji

EU/1/08/462/008 100 pillola f' pakkett ta' folji

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Lulju 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 6 ta' Marzu 2013

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ranexa 500 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 500 mg ta' ranolazine.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terhi l-mediċina bil-mod

Pillola b'forma ovali orangjo ċar imnaqqa b' 500 fuq naħa wahda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ranexa hija indikata bħala terapija *add-on* fl-adulti għall-kura sintomatika ta' pazjenti b'angina pectoris stabbli li mhumiex ikkontrollati adegwament jew mhumiex tolleranti għal terapiji ta' l-ewwel għażla kontra l-angina (bħalma huma mblokkaturi-beta u/jew antagonisti tal-kalċju).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Ranexa tiġi bħala pilloli ta' 375 mg, 500 mg u 750 mg li jerġu l-mediċina bil-mod.

Adulti: Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Ranexa hija ta' 375 mg darbtejn kuljum. Wara 2–4 ġimgħat, id-doża għandha tkun titrata għal 500 mg darbtejn kuljum u, skond ir-reazzjoni tal-pazjent, aktar titratazzjoni għal doża massima rakkomandata ta' 750 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Jekk pazjent jesperjenza avvenimenti avversi relatati mal-kura (eż., sturdament, dardir, jew remettar) tista' teħtieġ titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa għal 500 mg jew 375 mg darbtejn kuljum. Jekk is-sintomi ma jirrisolvux wara tnaqqis fid-doża, il-kura għandha titwaqqaf.

Kura konkomitanti b'impedituri CYP3A4 u P-glycoprotein (P-gp): Hija rakkomandata titrazzjoni bir-reqqa f'pazjenti kkurati b'impedituri CYP3A4 moderati (eż. diltiazem, fluconazole, erythromycin) jew impedituri P-gp (eż. verapamil, ciclosporin) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Għoti ta' impedituri CYP3A4 qawwija flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Indeboliment tal-kliwi: Titrazzjoni tad-doża bir-reqqa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif għal moderat (tneħħija tal-kreatinina 30–80 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2). Ranexa mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment severi tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied: Titrazzjoni tad-doża bir-reqqa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ranexa mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew severi (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Anzjani: Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti anzjani għandha ssir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). L-anzjani jista' jkollhom żieda fl-esponiment ta' ranolazine minħabba tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi relatat ma'

l-età (ara sezzjoni 5.2). L-inċidenza ta' episodji avversi fl-anzjani kienet aktar għolja (ara sezzjoni 4.8).

Piż baxx: L-inċidenza ta' avvenimenti avversi f'pazjenti b'piż baxx ( $\leq 60$  kg) kienet oġhla. Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti b'piż baxx għandha ssir b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Falliment kongestiv tal-qalb (CHF): Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti b'CHF moderat sa severi (NYHA Klassi III–IV) għandha ssir b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ranexa fit-tfal taht l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati.  
Dejta mhux disponibbli

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Pilloli Ranexa għandhom jinbelgħu sħaħ u mhux mgħaffġin, miksurin, jew magħmudin. Jistgħu jittieħdu ma' l-ikel jew fuq stonku vojti.

## **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1. Indeboliment tal-kliwi severi (rata ta' tneħħija ta' kreatinina  $< 30$  ml/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Indeboliment tal-fwied moderat jew severi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Għoti ta' impedituri CYP3A4 qawwija flimkien (eż. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, impedituri HIV protease, clarithromycin, telithromycin, nefazodone) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Għoti flimkien ta' antiarritmiċi Klassi Ia (eż. quinidine) jew Klassi III (eż. dofetilide, sotalol) barra minn amiodarone.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Meta ranolazine jingħata b'riċetta ta' tabib jew f'titrazzjoni 'l fuq f'pazjenti li fihom hija mistennija zieda fl-esponiment għandha tiġi eżerċitata l-kawtela:

- Għoti ta' impedituri CYP3A4 moderati flimkien (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
- Għoti ta' impedituri P-gp flimkien (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
- Indeboliment tal-fwied ħafif (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).
- Indeboliment tal-kliwi ħafif għal moderat (tneħħija tal-kreatininae 30–80 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Anzjani (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Pazjenti b'piż baxx ( $\leq 60$  kg) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Pazjenti b'CHF moderat sa severi (NYHA Klassi III–IV) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

F'pazjenti b'taħlita ta' dawn il-fatturi huma mistennija zidiet addizzjonali fl-esponiment. X'aktarx li jseħħu effetti sekondarji relatati mad-doża. Jekk Ranexa tintuża f'pazjenti b'taħlita ta' diversi minn dawn il-fatturi, is-sorveljanza ta' avvenimenti avversi għandha tkun frekwenti, id-doża għandha tkun imnaqqa, u l-kura mwaqqfa, jekk meħtieġ.

Ir-riskju ta' zieda fl-esponiment li twassal għal avvenimenti avversi f'dawn is-sottogruppi differenti hija aktar għolja f'pazjenti b'nuqqas ta' attività ta' CYP2D6 (metabolizzaturi dgħajfin, PM) milli f'suġġetti b'kapaċità metabolizzanti ta' CYP2D6 (metabolizzaturi estensivi, EM) (ara sezzjoni 5.2). Il-prekawzjonijiet ta' hawn fuq huma bbażati fuq riskju f'pazjent CYP2D6 PM, u huma meħtieġa meta l-istatus ta' CYP2D6 ma jkunx magħruf. Hemm ħtieġa aktar baxxa għal prekawzjoniet f'pazjenti bi status CYP2D6 EM. Jekk l-istatus CYP2D6 tal-pazjent ikun ġie stabbilit (eż. permezz ta' ġenotajping) jew huwa diġà magħruf li huwa EM, Ranexa għandha tintuża bil-kawtela f'dawn il-pazjenti meta jkollhom taħlita ta' diversi mill-fatturi ta' riskju ta' hawn fuq.



**Titwil QT:** Ranolazine jimblokka  $I_{Kr}$  u jtaqqal l-intervall QTc b' mod marbut mad-doża. Analizi bbażata fuq il-popolazzjoni ta' dejta kkumbinata minn pazjenti u voluntiera f' saħħithom uriet li l-inżul tar-relazzjoni tal-konċentrazzjoni tal-plażma-QTc kienet stmata li hija 2.4 msek kull 1000 ng/ml, li hija bejn wieħed u ieħor daqs zieda ta' 2- sa 7-msek fuq il-medda ta' konċentrazzjoni fil-plażma għal ranolazine 500 sa 1000 mg darbtejn kuljum. Għaldaqstant, għandha tiġi osservata l-kawtela meta pazjenti bi storja ta' sindromu QT twil konġenitali jew bi storja fil-familja, meta pazjenti b'titwil fl-intervall QT akkwistat, u meta pazjenti li qegħdin jiġu kkurati b'mediċini li jaffettwaw l-intervall QTc (ara wkoll sezzjoni 4.5).

**Interazzjonijiet mediċina-mediċina:** Għoti konkonnittanti ma' indutturi CYP3A4 huwa mistenni li jwassal għal nuqqas fl-effikaċja. Ranexa m'għandhiex tintuża f'pazjenti kkurati b'indutturi CYP3A4 (eż. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.5).

**Indeboliment tal-kliewi:** Il-funzjoni tal-kliewi tonqos ma' l-età u huwa għaldaqstant importanti li tiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi f'intervalli regolari waqt il-kura b'ranolazine (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.8, u 5.2).

**Sodium:** Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola li terfi l-mediċina bil-mod, li tista' tghid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq ranolazine

**Impedituri CYP3A4 jew P-gp:** Ranolazine huwa sottostrat ta' ċitokroma CYP3A4. Impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-konċentrazzjoniet ta' ranolazine fil-plażma. Il-potenzjal għal avvenimenti avversi relatati mad-doża (eż. dardir, sturdament) jistgħu wkoll jizdidu mal-konċentrazzjonijiet fil-plażma. Kura konkonnittanti ma' 200 mg ketoconazole darbtejn kuljum ziedet l-AUC ta' ranolazine bi 3.0- sa 3.9-il-darba waqt kura b'ranolazine. Mhuwiex rakkomandat li l-impedituri CYP3A4 qawwija (eż. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, impedituri HIV protease, clarithromycin, telithromycin, nefazodone) jittieħdu flimkien ma' ranolazine (ara sezzjoni 4.3). Il-meraq tal-grejpfrut huwa wkoll impeditur CYP3A4 qawwi.

Diltiazem (180 sa 360 mg darba kuljum), impeditur CYP3A4 moderatament qawwi, jikkaguna židiet dipendenti fuq id-doża f'konċentrazzjonijiet medji ta' ranolazine fi stati stabbli ta' 1.5- sa 2.4-il darba. Titrizzjoni bir-reqqa tad-doża ta' Ranexa hija rakkomandata f'pazjenti kkurati b'diltiazem jew impedituri CYP3A4 oħra moderatament qawwija (eż. erythromycin, fluconazole). Jista' jkun hemm bżonn ta' titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ranolazine huwa sottostrat għal P-gp. Impedituri ta' P-gp (eż. ciclosporin, verapamil) iżidu livelli ta' ranolazine fil-plażma. Verapamil (120 mg tliet darbiet kuljum) iżid il-konċentrazzjonijiet ta' stat-fiss ta' ranolazine bi 2.2-il darba. F'pazjenti kkurati b'impedituri P-gp hija rakkomandata titrazzjoni bir-reqqa tad-doża ta' Ranexa. Jista' jkun hemm bżonn ta' titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

**Indutturi CYP3A4:** Rifampicin (600 mg darba kuljum) inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' stat-fiss ta' ranolazine b'madwar 95%. Il-bidu tal-kura b'Ranexa għandha tiġi evitata waqt l-għoti ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.4).

**Impedituri CYP2D6:** Ranolazine huwa parzjalment metabolizzat minn CYP2D6; għaldaqstant, impedituri ta' din l-enzima jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' ranolazine fil-plażma. Paroxetine, l-impeditur qawwi CYP2D6, f'doża ta' 20 mg darba kuljum, zied il-konċentrazzjonijiet ta' stat fiss ta' 1000 mg ranolazine darbtejn kuljum fil-plażma b'medja ta' 1.2-il darba. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Fil-livell ta' doża ta' 500 mg darbtejn kuljum, għoti flimkien ma' impeditur qawwi ta' CYP2D6 jista' jirriżulta f'zieda fl-AUC ta' ranolazine b'madwar 62%.

## Effetti ta' ranolazine fuq prodotti mediċinali oħra

Ranolazine huwa impeditur ta' P-gp moderat għal qawwi u impeditur hafif ta' CYP3A4, u jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' P-gp jew CYP3A4. Tista' tiżdid id-distribuzzjoni fit-tessuti ta' mediċini li huma trasportati minn P-gp.

Aġġustamenti tad-doża ta' sottostrati sensitivi għal CYP3A4 (eż simvastatin, lovastatin) u sottostrati ta' CYP3A4 b' medda terapewtika dejqa (eż, cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus) jistgħu jkunu meħtieġa minhabba li RANEXA tista' tgholli l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini.

Dejta disponibbli tissuggerixxi li ranolazine huwa impeditur hafif ta' CYP2D6. Ranexa 750 mg darbtejn kuljum żiedet il-koncentrazzjonijiet ta' metoprolol fil-plażma b' 1.8-il darba. Għalhekk, l-esponiment għal metoprolol jew sottostrati ta' CYP2D6 (eż. propafenone u fleicainide jew, fuq livell aktar baxx, antidepressanti triċikliċi u antipsikotiċi) jista' jiżdid waqt għoti konkormittanti ma' Ranexa, u jistgħu jhejtieġu dozi aktar baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Il-potenzjal għal impediment ta' CYP2B6 ma ġiex evalwat. Huwa rakkomandat li tintuża l-kawtela waqt għoti konkormittanti ma' sottostrati CYP2B6 (eż. bupropion, efavirenz, cyclophosphamide).

**Digoxin:** Żieda ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' digoxin b' medja ta' 1.5-il darba giet irrapportata meta Ranexa u digoxin jingħataw fl-istess ħin. Għaldaqstant, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu sorveljati wara l-bidu u t-twaqqif ta' terapija Ranexa.

**Simvastatin:** Il-metabolizmu u r-rata ta' eliminazzjoni ta' simvastatin huma dipendenti bil-bosta fuq CYP3A4. Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum żiedet il-koncentrazzjonijiet ta' simvastatin lactone fil-plażma, aċidu simvastatin b' madwar id-doppju. Rabdomajelosi kienet assoċjata ma' dozi għoljin ta' simvastatin u każijiet ta' rabdomajelosi deħru f'pazjenti li kienu qed jirċievu Ranexa u simvastatin, f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Illimita d-doża ta' simvastatin għal 20 mg darba kuljum f'pazjenti li jkunu qed jiehdu kwalunkwe doża ta' Ranexa.

**Atorvastatin:** Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum żied is-Cmax u AUC ta' atorvastatin 80 mg darba kuljum b' 1.4- u 1.3-il darba, rispettivament u bidel is-Cmax u l-AUC tal-metaboli ta' atorvastatin b' anqas minn 35%. Limitazzjoni tad-doża ta' atorvastatin u monitoraġġ kliniku xieraq jistgħu ikunu meqjusa meta jkun qed jittiehed Ranexa.

Limitazzjoni tad-doża ta' statins oħrajn, li huma metabolizzati b' CYP3A4 (eż lovastatin), jista' jkun meqjus meta jkun qed jittiehed Ranexa.

Tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus: Żiediet tal-koncentrazzjoni ta' tacrolimus fil-plażma, sottostrat ta' CYP3A4, deħru f'pazjenti wara li rċievw ranolazine. Huwa rakkomandat li l-livelli ta' tacrolimus fid-demm ikunu monitorjati meta tingħata Ranexa flimkien ma' tacrolimus u li d-dożagġ ta' tacrolimus jiġi aġġustat skont il-bżonn. Dan huwa rakkomandat ukoll għas-sottostrati l-oħra ta' CYP3A4 b' medda terapewtika dejqa (eż. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Mediċini li jingarru mit-Trasportatur Ketajoniku Organiku-2 (OCT2): L-esponiment ta' metformin (1000 mg darbtejn kuljum) fil-plażma żdied b' 1.4- u 1.8-il darba f' individwi b' dijabete mellitus tat-tip 2 meta ngħata ma' RANEXA 500 mg u 1000 mg darbtejn kuljum rispettivament. L-esponiment ta' sottostrati OCT2 oħra, inklużi iżda mhux biss pindolol u varenicline, jistgħu jkunu effettwati fi grad simili.

Hemm riskju teoretiku li kura konkormittanti ta' ranolazine ma' mediċini oħra li huma magħruffin li jtawwlu l-intervall QTc jistgħu jagħtu lok għal interazzjoni farmakodinamika, iżidu r-riskju ta' interazzjoni farmakodinamika u jżidu r-riskju ta' aritmiji ventrikulari. Eżempji ta' mediċini minn dawn jinkludu ċerti antihistamini (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine), ċerti antiarritmiċi (eż. quinidine, disopyramide, procainamide), erythromycin, u antidepressanti triċikliċi (eż. imipramine, doxepin, amitriptyline).

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala: Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' ranolazine f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq l-embriju (ara Sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies, mhux l-magħruf. Ranexa m'għandhux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx b'zonn ċar.

Treddigh: Mhuwiex magħruf jekk ranolazine jgħix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ranolazine fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara Sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi li qed jitreddgħu mhux eskluż. Ranexa m'għandhiex tintuża waqt it-treddigh.

Fertilità: Fl-animali, studji fuq ir-riproduzzjoni ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' ranolazine fuq il-fertilità fil-bniedem mhux magħruf.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux l-studji dwar l-effetti ta' Ranexa fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Ranexa tista' tikkaguna sturdament, vista m'cajjpra, diplopja, stat konfużjonali, koordinazzjoni anormali u allucinazzjoni (ara sezzjoni 4.8), li tista' taffettwa l-ħila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti li qegħdin jirċievu Ranexa huma generalment ħfief għal moderati fis-severità u ta' spiss jiżviluppaw fi żmien l-ewwel ġimgħatejn ta' kura. Dawn kienu rrapportati waqt program ta' żvilupp kliniku Fażi 3, li nkludew total ta' 1,030 pazjent b'angina kronika kkurati b'Ranexa.

L-avvenimenti avversi, ikkunsidrati li huma possibbilment relatati mal-kura, huma elenkati hawn taħt permezz ta' sistema tal-gisem, klassifika ta' l-organi, u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), u rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

##### Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

*Mhux komuni*: anoressja, tnaqqis fl-aptit, deidratazzjoni

*Rari*: iponatrimja

##### Disturbi psikjatriċi

*Mhux komuni*: ansjetà, insomnja, stat konfużjonali, allucinazzjoni.

*Rari*: diżorjentazzjoni.

##### Disturbi fis-sistema nervuża

*Komuni*: sturdament, uġiġħ ta' ras.

*Mhux komuni*: letargija, ħass ħażin, ipoestizja, ngħas, rogħda, sturdament posturali, paraesteżija.

*Rari*: amneżija, tnaqqis fil-livell tas-sensi, telf tas-sensi, koordinazzjoni anormali, disturbi fil-qagħda, parożmja.

*Mhux magħruf*: mijoklonus

##### Disturbi fl-għajnejn

*Mhux komuni*: viżta m'cajjpra, disturbi fil-viżta, diplopja.

##### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

*Mhux komuni*: vertiġini, tinnitus.

*Rari*: indeboliment tas-smiġħ.

##### Disturbi vaskulari

*Mhux komuni*: fwawar, pressjoni baxxa

*Rari:* kesha fl-estrematjiet, pressjoni baxxa ortostatika.

#### Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

*Mhux komuni:* dispnija, sogħla, epitassi

*Rari:* għafis fuq il-gerżuma.

#### Disturbi gastro-intestinali

*Komuni:* stitikezza, remettar, dardir.

*Mhux komuni:* ugiġh addominali, halq xott, dispepsja, gass, dwejjjaq fl-istonku.

*Rari:* pankreatite, duwodenite erożiva, ipoestiżja orali.

#### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

*Mhux komuni:* prurite, raxx, iperidroži.

*Rari:* anġjoedima, dermatite allergika, urtikarja, għaraq kiesaħ, raxx.

#### Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue

*Mhux komuni:* ugiġh fl-estremità, bugħawwieġ, nefha fil-ġogi, indeboliment muskolari.

#### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka

*Mhux komuni:* disurja, ematurja, kromaturja.

*Rari:* insuffiċjenza renali akuta, ma tkunx tista' tgħaddi l-awrina.

#### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

*Rari:* funzjoni erettili hażina.

#### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

*Komuni:* astenja.

*Mhux komuni:* għeja kbira, edima periferali.

#### Investigazzjonijiet

*Mhux komuni:* žieda fil-kreatinina fid-demmi, žieda fil-ureja fid-demmi, titwil fl-intervall QT ikkoreġut, žieda fl-għadd ta' plejtlits jew ta' ċelloli bojod tad-demmi, tnaqqis fil-piż.

*Rari:* livelli għoljin ta' enzimi epatiċi.

Il-profil ta' l-avveniment avers kien ġeneralment simili fl-istudju MERLIN-TIMI 36. F'dan l-istudju li sar fit-tul, insuffiċjenza tal-kliewi akuta ġie rrappurtat ukoll b'incidenza ta' inqas minn 1% ta' pazjenti li ngħataw placebo u ranolazine. Evalwazzjonijiet f'pazjenti li jistgħu jkunu kkunsidrati f'riskju oġħla ta' avvenimenti avversi meta kkurati bi prodotti mediċinali kontra l-angina oħra, eż. pazjenti bid-dijabete, falliment tal-qalb Klassi I u II, jew mard li jostakola l-passaġġi ta' l-arja, ikkonfermaw li dawn il-kondizzjonijiet ma kinux assoċjati ma' židiet klinikament sinifikattivi fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi.

Žieda fl-incidenza ta' avvenimenti avversi dehret fost pazjenti ttrattati b'ranolazine fil-prova RIVER-PCI (ara sezzjoni 5.1) fejn pazjenti b'rivaskularizzazzjoni mhux kompluta wara PCI ingħataw ranolazine sa 1,000 mg darbtejn kuljum jew placebo għal madwar 70 ġimgħa. F'dan l-istudju kien hemm rata oġħla ta' rappurtar ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb fil-grupp ta' ranolazine (2.2% vs 1.0% fil-placebo). Barra dan, attakk iskemiku temporanju seħħ b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'ranolazine 1,000 mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-placebo (1.0% vs 0.2%, rispettivament); madankollu, l-incidenza ta' puplesija kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament (ranolazine 1.7% vs placebo 1.5%).

Anzjani, indeboliment tal-kliewi, u piż baxx: B'mod ġenerali, avvenimenti avversi seħħew aktar frekwenti fost pazjenti anzjani u pazjenti b'indeboliment tal-kliewi; madankollu, it-tipi ta' avvenimenti f'dawn is-sottogruppi kienu simili għal dawk osservati fil-popolazzjoni ġenerali. Fost l-aktar avvenimenti komuni rapportati, l-avvenimenti li ġejjin seħħew aktar ta' spiss b'Ranexa (frekwenzi korretti bi placebo) fl-anzjani (età ≥ 75-il sena) milli f'pazjenti aktar żgħar (età < 75-il sena): stitikezza

(8% kontra 5%), dardir (6% kontra 3%), pressjoni tad-demm baxxa (5% kontra 1%), u remettar (4% kontra 1%).

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina  $\geq 30$ -80 ml/min u  $\leq 80$  ml/min) meta mqabbla ma' dawk b'funzjoni tal-kliewi normali (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina  $> 80$  ml/min), l-aktar avvenimenti rrapportati b'mod komuni u l-frekwenzi korretti bi placebo nkludew: stitikezza (8% kontra 4%), sturdament (7% kontra 5%), u dardir (4% kontra 2%).

B'mod ġenerali, it-tip u l-frekwenza ta' avvenimenti avversi rrapportati f'pazjenti b'piż korporali baxx ( $\leq 60$  kg) kienu simili għal dawk ta' pazjenti b'piż korporali aktar għoli ( $> 60$  kg); madankollu, il-frekwenzi korretti bi placebo ta' l-avvenimenti avversi komuni li ġejjin kienu aktar għoljin f'pazjenti b'piż korporali baxx milli f'pazjenti aktar tqal: dardir (14% kontra 2%), remettar (6% kontra 1%), u pressjoni tad-demm baxxa (4% kontra 2%).

Sejbiet tal-laboratorju: Elevazzjonijiet żgħar, klinikament insinifikanti, riversibbli f'livelli ta' kreatinina fis-serum kienu osservati f'suġġetti f'saħħithom u pazjenti kkurati b'Ranexa. Ma kien hemm l-ebda tossiċità tal-kliewi relatata ma' dawn is-sejbiet. Studju ta' funzjoni tal-kliewi f'voluntiera f'saħħithom wera tnaqqis fir-rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina mingħajr l-ebda bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari konsistenti ma' impediment ta' tnixxija tubulari tal-kliewi ta' kreatinina.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Fi studju ta' tolerabbiltà ta' dożaġġ orali għoli f'pazjenti b'angina, l-inċidenza ta' sturdament, dardir, u remettar żdiedu b'mod dipendenti fuq id-doża. Barra dawn l-avvenimenti avversi, kienu osservati diplopja, letargija, u ħass ħazin fi studju ta' dożaġġ eċċessiv intravenuż f'voluntiera f'saħħithom. Fil-każ ta' teħid eċċessiv, il-pazjent għandu jkun sorveljat mill-qrib u l-kura għandha tkun sintomatika u pportiva.

Madwar 62% ta' ranolazine jeħel ma' proteini fil-plażma, u għaldaqstant, x'aktarx li ma sseħħx eliminazzjoni sħiħa permezz ta' l-omodijalizi.

F'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva intenzjonali b'Ranexa waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra b'riżultat fatali.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet kardijaċi oħra, Kodiċi ATC: C01EB18

Mekkaniżmu ta' azzjoni: Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' ranolazine huwa fil-parti l-kbira mhux magħruf. Ranolazine jista' jkollu xi effetti kontra l-angina permezz ta' impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju fiċ-ċelloli kardijaċi. Dan inaqqas l-akkumulazzjoni intracellolari tas-sodju u konsegwentement inaqqas it-tagħbija żejda ta' kalċju intracellolari.

Ranolazine, permezz ta' l-azzjoni li jnaqqas il-kurrent ittardjat tas-sodju, huwa kkunsidrat li jnaqqas dawn l-iżbilanċi joniċi intracellolari waqt l-iskemija. Dan it-tnaqqis fit-tagħbija żejda ta' kalċju ċellolari huwa mistenni li jtejjeb ir-rilassament majokardjali u b'hekk inaqqas l-ebusija dijastolika ventrikolari xellugija. Evidenza klinika ta' impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju permezz ta'

ranolazine hija pprovduta permezz ta' tqassir sinifikattiv ta' l-intervall QTc u titjib fir-rilassament diastoliku fi studju b'tikketta miftuħa ta' 5 pazjenti b'sindromu QT twil (LQT3 ikollu mutazzjoni ta' gene SCN5A ΔKPQ).

Dawn l-effetti ma jiddependux fuq bidliet fir-rata ta' thabbit tal-qalb, pressjoni tad-demmm, jew vażodilatazzjoni.

#### Effetti farmakodinamiċi

Effetti emodinamiċi: Tnaqqis minimu fir-rata tal-qalb medja (< 2 taħbitiet kull minuta) u fil-pressjoni tad-demmm sistolika medja (< 3 mm Hg) kien osservat f'pazjenti kkurati b'ranolazine kemm waħdu jew f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kontra l-aņina fi studji kkontrollati.

Effetti elettrokardjografiċi: Żidiet relatati mad-doħa u mal-konċentrazzjoni fil-plażma fl-interval QTc (madwar 6 msec f'1000 mg darbtejn kuljum), tnaqqis fl-estensjoni tal-mewġa T, u f'xi każijiet mewġiet T taljati, ġew osservati f'pazjenti ikkurati b'Ranexa. Dawn l-effetti ta' ranolazine fuq l-elettrokardjogramma tal-wiċċ jinħasbu li jirriżultaw minn impediment tal-kurrent tal-potassju li jikkoregi malajr, li jtawwal il-potenzjal ta' l-azzjoni ventrikolari, u minn impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju, li jqassar l-potenzjal ta' l-azzjoni ventrikolari. Analizi tal-popolazzjoni ta' dejta kkumbinata minn 1,308-il pazjent u voluntiera f'saħħithom urew żieda medja fil-QTc mil-linja bażi b'2.4 msec kull 1000 ng/ml konċentrazzjoni ta' ranolazine fil-plażma. Dan il-valur huwa konsistenti ma' dejta minn studji kliniċi tal-pern, fejn tibdiliet medji mil-linja bażi fil-QTcF (korrezzjoni ta' Fridericia), wara doħi ta' 500 u 750 mg darbtejn kuljum, kienu 1.9 u 4.9 msec, rispettivament. Iż-żurżieqa hija aktar għolja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied klinikament sinifikattiv.

Fi studju (MERLIN-TIMI 36) ta' effett kbir f'6,560 pazjent b'UA/NSTEMI ACS, ma kien hemm l-ebda differenza bejn Ranexa u placebo fir-riskju ta' mortalità mill-kaġunijiet kollha (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.99), mewt kardijaka f'daqqa waħda (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.87), jew il-frekwenza ta' aritmiji sintomatiċi dokumentati (3.0% kontra 3.1%).

L-ebda effetti proarritmiċi ma kienu osservati fi 3,162 pazjent ikkurati b'Ranexa abbażi ta' monitoraġġ Holter ta' 7 ijiem fl-istudju MERLIN-TIMI 36. Kien hemm inċidenza ferm aktar baxxa ta' aritmiji f'pazjenti kkurati b'Ranexa (80%) kontra placebo (87%), inklużi takikardja ventrikulari ≥ 8 taħbitiet (5% kontra 8%).

Effikaċja klinika u sigurtà: Studji kliniċi wrew l-effikaċja u s-sigurtà ta' Ranexa fil-kura ta' pazjenti b'aņina kronika, kemm waħidha jew meta l-benefiċċju ta' prodotti mediċinali kontra l-aņina oħra ma kienx tajjeb biżżejjed.

Fl-istudju ewlieni, CARISA, Ranexa kienet miżjuda ma' kura b'atenolol 50 mg darba kuljum, amlodipine 5 mg darba kuljum, jew diltiazem 180 mg darba kuljum. Tmien mija u tlieta u għoxrin pazjent (23% nisa) kienu randomizzati li jirċievu 12-il ġimgħa ta' kura b'Ranexa 750 mg darbtejn kuljum, 1000 mg darbtejn kuljum, jew placebo. Ranexa wriet effikaċja akbar minn placebo fit-titwil taż-żmien ta' eżerċizzju f'livelli minimi, f'ġimgħa 12 għaž-żewġ doħi studjati meta wżata bħala terapija *add-on*. Madankollu, ma kien hemm l-ebda differenza fit-tul ta' żmien ta' l-eżerċizzju bejn iż-żewġ doħi (24 sekonda meta mqabbla ma' placebo;  $p \leq 0.03$ ).

Ranexa irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' attacchi ta' aņina kull ġimgħa u l-konsum ta' nitroglċerina li taħdem għal qasir żmien meta mqabbla ma' placebo. Ma żviluppax tolleranza għal ranolazine waqt il-kura u żieda *rebound* fl-attakki ta' l-aņina ma kinitx osservata wara twaqqif ta' f'daqqa waħda. It-titjib fit-tul ta' hin ta' l-eżerċizzju fin-nisa kien ta' madwar 33% tat-titjib fl-irġiel fil-livell ta' doħa ta' 1000 mg darbtejn kuljum. Madankollu, l-irġiel u n-nisa kellhom tnaqqis simili fil-frekwenza ta' attacchi ta' aņina u konsum ta' nitroglċerina. Minħabba l-effetti sekondarji dipendenti fuq id-doħa u effikaċja simili f'750 u 1000 mg darbtejn kuljum, hija rrakkomandata doħa massima ta' 750 mg darbtejn kuljum.

Fit-tieni studju, ERICA, Ranexa kienet miżjuda ma' kura ta' amlodipine 10 mg darba kuljum (id-doża massima ittikkettjata). Flames mija u hamsa u sittin pazjent kienu randomizzati biex jirċievu doża tal-bidu ta' Ranexa 500 mg darbtejn kuljum jew placebo għal ġimgħa, segwiti b'6 ġimgħat ta' kura b'Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum jew placebo, f'addizzjoni ma' kura konkomettanti b'amlodipine 10 mg darba kuljum. Barra minn hekk, 45% mill-popolazzjoni ta' l-istudju rċiviet ukoll nitrati li jaħdmu fit-tul. Ranexa rriżultat fi tnaqqis sinifikanti fin-numri ta' attackki ta' l-aġina kull ġimgħa ( $p = 0.028$ ) u l-konsum ta' nitroglicerina ( $p = 0.014$ ) li taħdem għal qasir żmien meta mqabbla ma' placebo. Kemm in-numru ta' attackki ta' aġina u l-pilloli ta' nitroglicerina kkunsmati naqsu b'madwar wieħed fil-ġimgħa.

Fl-istudju ewlieni ta' sejbien tad-doża, MARISA, ranolazine intuża bħala monoterapija. Mija u wieħed u disgħin pazjent kienu rrandomizzati għal kura b'Ranexa 500 mg darbtejn kuljum, 1000 mg darbtejn kuljum, 1500 mg darbtejn kuljum, u placebo li jaqbel, kollha għal ġimgħa f'disinn *crossover*. Ranexa kienet superjuri b'mod sinifikanti għal placebo fid-doži kollha studjati f'li ttawwal il-hin ta' l-eżerċizzju, żmien għal aġina, u żmien għal depressjoni tas-segment ST b'mm 1 b'relazżjoni osservata ta' doża-rispons. It-titjib f'kemm idum l-eżerċizzju kien statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' placebo għat-tliet doži l-oħrajn kollha ta' ranolazine minn 24 sekonda b'500 mg darbtejn kuljum għal 46 sekonda b'1500 mg darbtejn kuljum, u dan juri rispons relatat mad-doża. F'dan l-istudju, it-tul ta' hin ta' l-eżerċizzju kien l-itwal fil-grupp ta' 1500 mg; madankollu, kien hemm żieda sproporzjonali fl-effetti sekondarji, u d-doża 1500 mg ma kinitx studjata aktar.

Fi studju ta' riżultat kbir (MERLIN-TIMI 36) f'6,560 pazjent b'UA/NSTEMI ACS, ma kien ebda differenza fir-riskju tal-mortalità b'kull kawża (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.99), mewta kardijaka f'daqqa (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.87), jew il-frekwenza ta' l-arritmiji sintomatiċi dokumentati (3.0% kontra 3.1%) bejn Ranexa u placebo meta miżjuda ma' terapija medika standard (inklużi mblokkaturi-beta, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, nitrati, mediċini kontra l-pjastrini, prodotti mediċinali li jbaxxu l-lipidi u impedituri ACE). Madwar nofs il-pazjenti f'MERLIN-TIMI 36 kellhom storja ta' aġina. Ir-riżultati wrew li t-tul ta' l-eżerċizzju kien 31 sekonda itwal f'pazjenti b'ranolazine meta mqabbla ma' pazjenti bi placebo ( $p = 0.002$ ). Il-Kwestjonarju ta' Seattle dwar l-Aġina wera effetti sinifikanti fuq bosta dimensjonijiet, inkluż il-frekwenza ta' l-aġina ( $p < 0.001$ ), meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bi placebo.

Proporzjon żgħir ta' nies mhux Kawkasi kienu inklużi fl-istudji kliniċi kkontrollati; għaldaqstant, l-ebda konklużjoni ma setgħet tingħbed rigward l-effett u s-sigurtà f'nies mhux Kawkasi.

Fi prova ta' fażi 3, ikkontrollata bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, immexxija mill-avvenimenti (RIVER-PCI) f'2,604 pazjenti b'età  $\geq 18$ -il sena bi storja ta' aġina kronika u rivaskularizzazzjoni mhux kompluta wara intervent perkutanju koronarju (PCI) il-pazjenti ždidtilhom id-doża f'it f'it għal 1,000 mg darbtejn kuljum (dożaġġ li mhuwiex approvat fl-SmPC attwali). Ma sehħet l-ebda differenza sinifikanti fl-iskop finali primarju kompost (żmien għall-ewwel darba li sehħet rivaskularizzazzjoni mmexxija minn iskemija jew rikoverar l-isptar immexxi minn iskemija mingħajr rivaskularizzazzjoni) fil-grupp ta' ranolazine (26.2%) versus il-grupp tal-placebo (28.3%), proporzjon ta' periklu 0.95, 95% CI 0.82-1.10  $p = 0.48$ . Ir-riskju ta' mortalità minn kull kawża, mewt CV jew avventimeti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*) u rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb kien simili bejn il-gruppi ta' trattament fil-popolazzjoni globali; madankollu, MACE kienu irrappurtati aktar frekwenti f'pazjenti  $\geq 75$  sena ttrattati b'ranolazine meta mqabbla mal-placebo (17.0% vs 11.3%, rispettivament); barra dan kien hemm židiet numerici fil-mortalità minn kull kawża f'pazjenti  $\geq 75$  sena (9.2% vs. 5.1%,  $p = 0.074$ ).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għoti orali ta' Ranexa, konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) huma tipikament osservati bejn 2 sa 6 sigħat. Ġeneralment stat fiss jintlahaq fi żmien 3 ijiem ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum.

Assorbiment: Il-bijodisponibilità ta' wara għoti orali ta' pilloli ranolazine li jerfuha immedjatement varjat minn 35–50%, b'varjabbiltà kbira bejn l-individwi. L-espożizzjoni ta' Ranexa tizdied aktar

milli fi proporzjon mad-doża. Kien hemm żieda ta' 2.5 sa 3 darbjet f'AUC ta' stat fiss hekk kif id-doża żdiedet minn 500 mg għal 1000 mg darbtejn kuljum. Fi studju farmakokinetiku f'voluntieri f'saħħithom, is-  $C_{max}$  ta' stat fiss kienet, bejn wiehed u iehor, medja ta' 1770 (SD 1040) ng/ml, u  $1-AUC_{0-12}$  ta' stat fiss kienet, medja ta', 13,700 (SD 8290) ng x h/ml, wara doża ta' 500 mg darbtejn kuljum. L-ikel ma jaffettwax ir-rata u l-medda ta' assorbiment ta' ranolazine.

**Distribuzzjoni:** Madwar 62% ta' ranolazine jeħel ma' proteini fil-plażma, prinċipalment alpha-1 acid glycoprotein u b'mod dgħajjed ma' albumin. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' stat fiss ( $V_{ss}$ ) medju huwa madwar 180 l.

**Eliminazzjoni:** Ranolazine huwa eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu. Inqas minn 5% tad-doża hija eliminata mhux mibdula fl-awrina u l-ippurgar. Wara l-ghoti orali ta' doża waħdanija ta' 500 mg ta' [ $^{14}C$ ]-ranolazine lil suġġetti f'saħħithom, 73% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u 25% fl-ippurgar.

Ir-rata ta' eliminazzjoni ta' ranolazine hija dipendenti fuq id-doża, li tonqos b'żieda fid-doża. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hija madwar 2–3 sigħat wara għoti intravenuż. Il-half-life terminali fi stat fiss wara għoti orali ta' ranolazine huwa madwar 7 sigħat, minħabba r-rata ta' eliminazzjoni limitata mill-assorbiment.

**Bijotrasformazzjoni:** Ranolazine jgħaddi minn metaboliżmu rapidu u estensiv. F'adulti żgħar f'saħħithom, ranolazine jagħti spjegazzjoni għal madwar 13% tar-radjuattività fil-plażma wara doża waħda orali ta' 500 mg ta' [ $^{14}C$ ]-ranolazine. Numru kbir ta' metaboliti ġew identifikati fil-plażma tal-bniedem (47 metabolit), fl-awrina (> 100 metabolit), u fl-ippurgar (25 metabolit). Erbatax il-mogħdija primarja ġew identifikati mil-liema O-demethylation u N-dealkylation huma l-aktar importanti. Studji *in vitro* permezz ta' l-użu ta' mikrożomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li ranolazine huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4, u wkoll minn CYP2D6. F'500 mg darbtejn kuljum, suġġetti li m'għandhomx attività CYP2D6 (metabolizzaturi dgħajfin, PM) kellhom  $1-AUC$  62% aktar għolja minn suġġetti b'kapacità metabolizzanti CYP2D6 (metabolizzaturi estensivi, EM). Id-differenza korrespondenti fid-doża ta' 1000 mg darbtejn kuljum kienet ta' 25%.

### Popolazzjonijiet speċjali

L-influenza ta' fatturi diversi fuq il-farmakokinetiċi ta' ranolazine kienu stmati f'evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni f'928 pazjent b'anġina u suġġetti b'saħħithom.

**Effetti ta' sess:** Is-sess m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq parametri farmakokinetiċi.

**Pazjenti anzjani:** L-età waħidha ma għandha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq parametri farmakokinetiċi. Madankollu, l-anzjani jistgħu jkunu żiedu l-esponiment ta' ranolazine minħabba tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi relatat ma' l-età.

**Piż korporali:** Meta mqabbel ma' suġġetti li jiżnu 70 kg, l-esponiment kien stmat li huwa madwar 1.4-il darba aktar għoli f'suġġetti li jiżnu 40 kg.

**CHF:** CHF NYHA Klassi III u IV kienu stmati li għandhom konċentrazzjonijiet fil-plażma madwar 1.3 darba aktar għoljin.

**Indeboliment tal-kliewi:** Fi studju li evalwa l-influenza tal-funzjoni tal-kliewi fuq farmakokinetiċi ta' ranolazine,  $1-AUC$  ta' ranolazine kienet bħala medja 1.7 sa 2 drabi oghla f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat, u sever, meta mqabblin ma' suġġetti b'funzjoni tal-kliewi normali. Kien hemm varjabbiltà kbira fl- $AUC$  ta' bejn l-individwi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi.  $1-AUC$  tal-metaboliti żdiedet ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi.  $1-AUC$  ta' wiehed mill-metaboliti farmakoloġikament attiv ta' ranolazine żdiedet b'5 darbjet f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever.

F'analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, żieda fl-esponiment ta' ranolazine ta' 1.2-il darba kienet stmata f'suġġetti b'indeboliment moderat (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina 40 ml/min). F'suġġetti



b'indeboliment tal-kliwi sever (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina 10–30 ml/min), kienet stmata zieda ta' 1.3 sa 1.8 drabi fl-esponiment ta' ranolazine.

L-influenza ta' dijaliżi fuq il-farmakokinetiċi ta' ranolazine ma gietx evalwata.

Indeboliment tal-fwied: Il-farmakokinetiċi ta' ranolazine ġew evalwati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat. Ma hemm l-ebda dejta f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever. L-AUC ta' ranolazine ma kienitx influwenzata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif iżda żdiedet 1.8-il darba f'pazjenti b'indeboliment moderat. Titwil QT kien aktar prominenti f'dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika: Il-parametri farmakokinetiċi ta' ranolazine ma ġewx studjati fil-popolazzjoni pedjatrika (< 18-il sena).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Reazzjonijiet avversi mhux osservati fi studji kliniċi, iżda dehru f'animali f'livelli simili għal esponiment kliniku kienu kif ġejjin, Ranolazine kien assoċjat ma' aċċessjonijiet u zieda fil-mortalità fil-firien u fil-klieb f'koncentrazzjonijiet fil-plażma madwar 3 drabi aktar għoljin milli fid-doża klinika massima proposta.

Tossicità kronika fil-firien indikat li l-kura kienet assoċjata ma' bidliet adrenali f'esponimenti ftit aktar għoljin minn dawk li dehru f'pazjenti kliniċi. Dan l-effett kien assoċjat ma' koncentrazzjonijiet aktar għoljin ta' kolesterol fil-plażma. L-ebda bidla simili ma giet identifikata fil-bnedmin. L-ebda effett fl-assi adreno-kortikali ma kien innotat fil-bnedmin.

Fi studji ta' karċinoġeniċità f'doži ta' ranolazine sa 50 mg/kg/kuljum (150 mg/m<sup>2</sup>/kuljum) fil-ġrieden u 150 mg/kg/kuljum (900 mg/m<sup>2</sup>/kuljum) fil-firien, ma ntwerew l-ebda zidiet rilevanti fl-inċidenza ta' xi tipi ta' tumuri. Dawn id-doži huma ekwivalenti għal 0.1 u 0.8-il darba, rispettivament, id-doża massima rrakkomandata għal bnedem ta' 2 grammi fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>, u jirrappreżentaw id-doži massimi ttollerati f'dawn l-ispeċi.

Fil-firien irġiel u nisa, l-għoti mill-ħalq ta' ranolazine li pproduċa esponimenti (AUC) 3.6 drabi jew 6.6 drabi aktar minn dak mistenni fil-bnedem, rispettivament, ma kellu l-ebda effett fuq il-feritlità.

Studji dwar tossicità fl-embriju u fil-fetu saru fil-firien u l-fniek: ma ġie nnutat l-ebda effett fuq il-feti tal-fniek meta l-ommijiet ġew esposti għal livelli (AUC) ta' ranolazine fil-plasma jixbhu l-livelli mistennija fil-bnedem. Fil-firien, ma ġie nnutat l-eba effett fuq il-fetu meta l-ommijiet ġew esposti għal livelli (AUC) darbtejn oġhla minn dawk mistennija fil-bnedem, filwaqt li ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-fetu u ossifikazzjoni mnaqqsa meta l-esponiment tal-ommijiet kien 7.5 drabi aktar minn dak li nkiseb fil-bnedem. Mewt tal-frieħ wara t-twelid ma gietx irregistrata meta l-esponiment tal-ommijiet li kienu qed ireddgħu kien 1.3 drabi oġhla minn dak mistenni fil-bnedem, filwaqt li b'esponiment ta' 3 darbiet oġhla giet irregistata mewt wara t-twelid, flimkien ma' xhieda ta' tneħħija ta' ranolazine fil-ħalib fil-firien. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fil-firien tat-twelid b'livelli ta' esponimenti jixbhu dawk osservati fil-bnedem.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Sustanzi mhux attivi għall-pilloli ta' ranolazine kollha li jerħu l-mediċina bil-mod:

Carnauba wax

Hypromellose

Magnesium stearate

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1)

Microcrystalline cellulose

Sodium hydroxide

Titanium dioxide

Sustanzi mhux attivi addizzjonali għall-pilloli ta' 500 mg:

MacrogolPolyvinyl alcohol-part hydrolyzed

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Talc

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Pakkett tal-folji: 5 snin

Pakkett tal-flixxun: 4 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna l-speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji ta' PVC/PVDC/Aluminju ta' 15 jew 20 pilloli kull folja. Kull kartuna fiha 2, 3, jew 5 folji (30, 60, jew 100 pillola) jew flixxun HDPE li fih 60 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Il-Lussemburgu

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/462/003 60 pillola f'pakkett ta' folji

EU/1/08/462/004 60 pillola fi flixxun

EU/1/08/462/009 30 pillola f'pakkett ta' folji

EU/1/08/462/010 100 pillola f'pakkett ta' folji

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Lulju 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 6 ta' Marzu 2013

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ranexa 750 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 750 mg ta' ranolazine.

Sustanzi mhux attivi: Kull pillola fiha 0.04 mg sustanza kolorant azo E102 u 12.0 mg lactose monohydrate.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terhi l-mediċina bil-mod

Pillola b'forma ovali ta' kulur aħdar ċar imnaqqa b' 750 fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ranexa hija indikata bħala terapija *add-on* fl-adulti għall-kura sintomatika ta' pazjenti b'angina pectoris stabbli li mhumiex ikkontrollati adegwament jew mhumiex tolleranti għal terapiji ta' l-ewwel għażla kontra l-angina (bħalma huma mblokkaturi-beta u/jew antagonisti tal-kalċju).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Ranexa tiġi bħala pilloli ta' 375 mg, 500 mg u 750 mg li jerġu l-mediċina bil-mod.

Adulti: Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Ranexa hija ta' 375 mg darbtejn kuljum. Wara 2–4 ġimgħat, id-doża għandha tkun titrata għal 500 mg darbtejn kuljum u, skond ir-reazzjoni tal-pazjent, aktar titratazzjoni għal doża massima rakkomandata ta' 750 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Jekk pazjent jesperjenza avvenimenti avversi relatati mal-kura (eż., sturdament, dardir, jew remettar) tista' teħtieġ titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa għal 500 mg jew 375 mg darbtejn kuljum. Jekk is-sintomi ma jirrisolvux wara tnaqqis fid-doża, il-kura għandha titwaqqaf.

Kura konkomitanti b'impedituri CYP3A4 u P-glycoprotein (P-gp): Hija rakkomandata titrazzjoni bir-reqqa f'pazjenti kkurati b'impedituri CYP3A4 moderati (eż. diltiazem, fluconazole, erythromycin) jew impedituri P-gp (eż. verapamil, ciclosporin) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Għoti ta' impedituri CYP3A4 qawwija flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Indeboliment tal-kliewi: Titrizzjoni tad-doża bir-reqqa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat (tneħħija tal-kreatinina 30–80 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2). Ranexa mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment severi tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied: Titrizzjoni tad-doża bir-reqqa hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ranexa mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew severi (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Anzjani: Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti anzjani għandha ssir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). L-anzjani jista' jkollhom zieda fl-esponiment ta' ranolazine minhabba tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi relatat ma' l-età (ara sezzjoni 5.2). L-inċidenza ta' episodji avversi fl-anzjani kienet aktar għolja (ara sezzjoni 4.8).

Piż baxx: L-inċidenza ta' avvenimenti avversi f'pazjenti b'piż baxx ( $\leq 60$  kg) kienet ogħla. Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti b'piż baxx għandha ssir b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Falliment kongestiv tal-qalb (CHF): Titrazzjoni tad-doża f'pazjenti b'CHF moderat sa severi (NYHA Klassi III–IV) għandha ssir b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ranexa fit-tfal taht l-età ta' 18-il sena ma g'ewx determinati.  
Dejta mhux disponibbli

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Pilloli Ranexa għandhom jinbelgħu sħaħ u mhux mgħaffġin, miksurin, jew magħmudin. Jistgħu jittieħdu ma' l-ikel jew fuq stonku vojti.

## **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1. Indeboliment tal-kliewi severi (rata ta' tneħħija ta' kreatinina  $< 30$  ml/min) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Indeboliment tal-fwied moderat jew severi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Għoti ta' impedituri CYP3A4 qawwija flimkien (eż. itraconazole, ketoconazole, voriconazol, posaconazol, impedituri HIV protease, clarithromycin, telithromycin, nefazodone) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Għoti flimkien ta' antiarritmiċi Klassi Ia (eż. quinidine) jew Klassi III (eż. dofetilide, sotalol) barra minn amiodarone.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Meta ranolazine jingħata b'riċetta ta' tabib jew f'titrazzjoni 'l fuq f'pazjenti li fihom hija mistennija zieda fl-esponiment għandha tiġi eżerċitata l-kawtela:

- Għoti ta' impedituri CYP3A4 moderati flimkien (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
- Għoti ta' impedituri P-gp flimkien (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
- Indeboliment tal-fwied ħafif (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).
- Indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat (tneħħija tal-kreatininae  $30$ – $80$  ml/min) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Anzjani (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Pazjenti b'piż baxx ( $\leq 60$  kg) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).
- Pazjenti b'CHF moderat sa severi (NYHA Klassi III–IV) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

F'pazjenti b'taħlita ta' dawn il-fatturi huma mistennija zidiet addizzjonali fl-esponiment. X'aktarx li jseħhu effetti sekondarji relatati mad-doża. Jekk Ranexa tintuża f'pazjenti b'taħlita ta' diversi minn dawn il-fatturi, is-sorveljanza ta' avvenimenti avversi għandha tkun frekwenti, id-doża għandha tkun imnaqqsa, u l-kura mwaqqfa, jekk meħtieġ.

Ir-riskju ta' zieda fl-esponiment li twassal għal avvenimenti avversi f'dawn is-sottogruppi differenti hija aktar għolja f'pazjenti b'nuqqas ta' attività ta' CYP2D6 (metabolizzaturi dgħajfin, PM) milli f'suġġetti b'kapaċità metabolizzanti ta' CYP2D6 (metabolizzaturi estensivi, EM) (ara sezzjoni 5.2). Il-prekawzjonijiet ta' hawn fuq huma bbażati fuq riskju f'pazjent CYP2D6 PM, u huma meħtieġa meta l-istatus ta' CYP2D6 ma jkunx magħruf. Hemm ħtieġa aktar baxxa għal prekawzjoniet f'pazjenti bi status CYP2D6 EM. Jekk l-istatus CYP2D6 tal-pazjent ikun ġie stabbilit (eż. permezz ta' ġenotajping)

jew huwa diġà magħruf li huwa EM, Ranexa għandha tintuża bil-kawtela f' dawn il-pazjenti meta jkollhom taħlita ta' diversi mill-fatturi ta' riskju ta' hawn fuq.

**Titwil QT:** Ranolazine jimblokka  $I_{Kr}$  u jtawwal l-intervall QTc b' mod marbut mad-doża. Analiżi bbażata fuq il-popolazzjoni ta' dejta kkumbinata minn pazjenti u voluntiera f' saħħithom uriet li l-inżul tar-relazzjoni tal-koncentrazzjoni tal-plażma-QTc kienet stmata li hija 2.4 msek kull 1000 ng/ml, li hija bejn wieħed u ieħor daqs zieda ta' 2- sa 7-msek fuq il-medda ta' koncentrazzjoni fil-plażma għal ranolazine 500 sa 1000 mg darbtejn kuljum. Għaldaqstant, għandha tiġi osservata l-kawtela meta pazjenti bi storja ta' sindromu QT twil kongenitali jew bi storja fil-familja, meta pazjenti b' titwil fl-interval QT akkwistat, u meta pazjenti li qegħdin jiġu kkurati b' medicini li jaffettwaw l-intervall QTc (ara wkoll sezzjoni 4.5).

**Interazzjonijiet medicina-medicina:** Għoti konkomitanti ma' indutturi CYP3A4 huwa mistenni li jwassal għal nuqqas fl-effikaċja. Ranexa m' għandhiex tintuża f' pazjenti kkurati b' indutturi CYP3A4 (eż. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.5).

**Indeboliment tal-kliewi:** Il-funzjoni tal-kliewi tonqos ma' l-età u huwa għaldaqstant importanti li tiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi f' intervalli regolari waqt il-kura b' ranolazine (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.8, u 5.2).

**Sodium:** Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull pillola li terfi l-medicina bil-mod, li tista' tghid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

##### Effetti ta' prodotti medicinali oħra fuq ranolazine

**Impedituri CYP3A4 jew P-gp:** Ranolazine huwa sottostrat ta' ċitokroma CYP3A4. Impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-koncentrazzjoniet ta' ranolazine fil-plażma. Il-potenzjal għal avvenimenti avversi relatati mad-doża (eż. dardir, sturdament) jistgħu wkoll jizjedu mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma. Kura konkomitanti ma' 200 mg ketoconazole darbtejn kuljum ziedet l-AUC ta' ranolazine bi 3.0- sa 3.9-il-darba waqt kura b' ranolazine. Mhuwix rakkomandat li l-impedituri CYP3A4 qawwija (eż. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, impedituri HIV protease, clarithromycin, telithromycin, nefazodone) jittieħdu flimkien ma' ranolazine (ara sezzjoni 4.3). Il-meraq tal-grejpfrut huwa wkoll impeditur CYP3A4 qawwi.

Diltiazem (180 sa 360 mg darba kuljum), impeditur CYP3A4 moderatament qawwi, jikkaguna židiet dipendenti fuq id-doża f' koncentrazzjonijiet medji ta' ranolazine fi stati stabbli ta' 1.5- sa 2.4-il darba. Titrazzjoni bir-reqqa tad-doża ta' Ranexa hija rrakkomandata f' pazjenti kkurati b' diltiazem jew impedituri CYP3A4 oħra moderatament qawwija (eż. erythromycin, fluconazole). Jista' jkun hemm bżonn ta' titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ranolazine huwa sottostrat għal P-gp. Impedituri ta' P-gp (eż. ciclosporin, verapamil) iżidu livelli ta' ranolazine fil-plażma. Verapamil (120 mg tliet darbiet kuljum) iżid il-koncentrazzjonijiet ta' stat-fiss ta' ranolazine bi 2.2-il darba. F' pazjenti kkurati b' impedituri P-gp hija rrakkomandata titrazzjoni bir-reqqa tad-doża ta' Ranexa. Jista' jkun hemm bżonn ta' titrazzjoni 'l isfel ta' Ranexa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

**Indutturi CYP3A4:** Rifampicin (600 mg darba kuljum) inaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' stat-fiss ta' ranolazine b' madwar 95%. Il-bidu tal-kura b' Ranexa għandha tiġi evitata waqt l-għoti ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.4).

**Impedituri CYP2D6:** Ranolazine huwa parzjalment metabolizzat minn CYP2D6; għaldaqstant, impedituri ta' din l-enzima jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' ranolazine fil-plażma. Paroxetine, l-impeditur qawwi CYP2D6, f' doża ta' 20 mg darba kuljum, zied il-koncentrazzjonijiet ta' stat fiss ta' 1000 mg ranolazine darbtejn kuljum fil-plażma b' medja ta' 1.2-il darba. Ma huwa meħtieġ l-ebda

aġġustament fid-doża. Fil-livell ta' doża ta' 500 mg darbtejn kuljum, għoti flimkien ma' impeditur qawwi ta' CYP2D6 jista' jirriżulta f'żieda fl-AUC ta' ranolazine b'madwar 62%.

#### Effetti ta' ranolazine fuq prodotti mediċinali oħra

Ranolazine huwa impeditur ta' P-gp moderat għal qawwi u impeditur hafif ta' CYP3A4, u jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' P-gp jew CYP3A4. Tista' tiżdid id-distribuzzjoni fit-tessuti ta' mediċini li huma trasportati minn P-gp.

Aġġustamenti tad-doża ta' sottostrati sensitivi għal CYP3A4 (eż simvastatin, lovastatin) u sottostrati ta' CYP3A4 b'medda terapewtika dejqa (eż, cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus) jistgħu jkunu meħtieġa minhabba li RANEXA tista' tgħolli l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini.

Dejta disponibbli tissuggerixxi li ranolazine huwa impeditur hafif ta' CYP2D6. Ranexa 750 mg darbtejn kuljum żiedet il-koncentrazzjonijiet ta' metoprolol fil-plażma b'1.8-il darba. Għalhekk, l-esponiment għal metoprolol jew sottostrati ta' CYP2D6 (eż. propafenone u fleicainide jew, fuq livell aktar baxx, antidepressanti triċikliċi u antipsikotiċi) jista' jiżdid waqt għoti konkometanti ma' Ranexa, u jistgħu jeħtieġu dożi aktar baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Il-potenzjal għal impediment ta' CYP2B6 ma' ġiex evalwat. Huwa rrakkomandat li tintuża l-kawtela waqt għoti konkometanti ma' sottostrati CYP2B6 (eż. bupropion, efavirenz, cyclophosphamide).

Digoxin: Żieda ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' digoxin b'medja ta' 1.5-il darba giet irrapportata meta Ranexa u digoxin jingħataw fl-istess ħin. Għaldaqstant, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu sorveljati wara l-bidu u t-twaqqif ta' terapija Ranexa.

Simvastatin: Il-metaboliżmu u r-rata ta' eliminazzjoni ta' simvastatin huma dipendenti bil-bosta fuq CYP3A4. Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum żiedet il-koncentrazzjonijiet ta' simvastatin lactone fil-plażma, aċidu simvastatin b'madwar id-doppju. Rabdomajelosi kienet assoċjata ma' dożi għoljin ta' simvastatin u każijiet ta' rabdomajelosi deheru f'pazjenti li kienu qed jirċievu Ranexa u simvastatin, f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Illimita d-doża ta' simvastatin għal 20 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkunu qed jieħdu kwalunkwe doża ta' Ranexa.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum żiedet is-Cmax u AUC ta' atorvastatin 80 mg darbtejn kuljum b'1.4- u 1.3-il darba, rispettivament u bidel is-Cmax u l-AUC tal-metaboli ta' atorvastatin b'anqas minn 35%. Limitazzjoni tad-doża ta' atorvastatin u monitoraġġ kliniku xieraq jistgħu ikunu meqjusa meta jkun qed jittiehed Ranexa.

Limitazzjoni tad-doża ta' statins oħrajn, li huma metabolizzati b'CYP3A4 (eż lovastatin), jista' jkun meqjus meta jkun qed jittiehed Ranexa.

Tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus: Żiedet tal-koncentrazzjoni ta' tacrolimus fil-plażma, sottostrat ta' CYP3A4, deheru f'pazjenti wara li rċievu ranolazine. Huwa rrakkomandat li l-livelli ta' tacrolimus fid-demm ikunu monitorjati meta tingħata Ranexa flimkien ma' tacrolimus u li d-dożaġġ ta' tacrolimus jiġi aġġustat skont il-bżonn. Dan huwa rrakkomandat ukoll għas-sottostrati l-oħra ta' CYP3A4 b'medda terapewtika dejqa (eż. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Mediċini li jingħarru mit-Trasportatur Ketajoniku Organiku-2 (OCT2): L-esponiment ta' metformin (1000 mg darbtejn kuljum) fil-plażma żiedet b'1.4- u 1.8-il darba f'individwi b'dijabete mellitus tat-tip 2 meta ngħata ma' RANEXA 500 mg u 1000 mg darbtejn kuljum rispettivament. L-esponiment ta' sottostrati OCT2 oħra, inklużi iżda mhux biss pindolol u varenicline, jistgħu jkunu effettwati fi grad simili.

Hemm riskju teoretiku li kura konkometanti ta' ranolazine ma' mediċini oħra li huma magħrufin li jtawwlu l-intervall QTc jistgħu jagħtu lok għal interazzjoni farmakodinamika, iżidu r-riskju ta' interazzjoni farmakodinamika u jżidu r-riskju ta' aritmiji ventrikulari. Eżempji ta' mediċini minn

dawn jinkludu ċerti antihistamini (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine), ċerti antiarritmiċi (eż. quinidine, disopyramide, procainamide), erythromycin, u antidepressanti triċikliċi (eż. imipramine, doxepin, amitriptyline).

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

Tqala: Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' ranolazine f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq l-embriju (ara Sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies, mhux l-magħruf. Ranexa m'għandhux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx b'zonn ċar.

Treddigh: Mhuwiex magħruf jekk ranolazine jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fil-firien uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ranolazine fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara Sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi li qed jitreddgħu mhux eskluż. Ranexa m'għandhiex tintuża waqt it-treddigh.

Fertilità: Fl-annimali, studji fuq ir-riproduzzjoni ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' ranolazine fuq il-fertilità fil-bniedem mhux magħruf.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux l-studji dwar l-effetti ta' Ranexa fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Ranexa tista' tikkaġuna sturdament, vista m'cajjpra, diplopja, stat konfużjonali, koordinazzjoni anormali u alluċinazzjoni (ara sezzjoni 4.8), li tista' taffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Effetti mhux mixtieqa f'pazjenti li qegħdin jirċievu Ranexa huma generalment ħfief għal moderati fis-severità u ta' spiss jiżviluppaw fi żmien l-ewwel ġimgħatejn ta' kura. Dawn kienu rrapportati waqt program ta' żvilupp kliniku Fażi 3, li nkludew total ta' 1,030 pazjent b'angina kronika kkurati b'Ranexa.

L-avvenimenti avversi, ikkunsidrati li huma possibbilment relatati mal-kura, huma elenkati hawn taħt permezz ta' sistema tal-ġisem, klassifika ta' l-organi, u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), u rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

##### Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

*Mhux komuni:* anoressja, tnaqqis fl-aptit, deidratazzjoni

*Rari:* iponatrimja

##### Disturbi psikjatriċi

*Mhux komuni:* ansjetà, insomnja, stat konfużjonali, alluċinazzjoni.

*Rari:* diżorjentazzjoni.

##### Disturbi fis-sistema nervuża

*Komuni:* sturdament, uġiġħ ta' ras.

*Mhux komuni:* letarġija, ħass ħażin, ipoestizja, ngħas, roġħda, sturdament posturali, paraesteżija.

*Rari:* amneżija, tnaqqis fil-livell tas-sensi, telf tas-sensi, koordinazzjoni anormali, disturbi fil-qagħda, parożmja.

*Mhux magħruf:* mijoklonus

##### Disturbi fl-għajnejn

*Mhux komuni:* viżta m'cajjpra, disturbi fil-viżta, diplopja.

##### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

*Mhux komuni:* vertiġini, tinnitus.

*Rari:* indeboliment tas-smiġħ.



### Disturbi vaskulari

*Mhux komuni:* fwawar, pressjoni baxxa

*Rari:* kesha fl-estremittajiet, pressjoni baxxa ortostatika.

### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

*Mhux komuni:* dispnija, sogħla, epitassi

*Rari:* għafis fuq il-gerżuma.

### Disturbi gastro-intestinali

*Komuni:* stitikezza, remettar, dardir.

*Mhux komuni:* uġiġħ addominali, ħalq xott, dispepsja, gass, dwejjajq fl-istonku.

*Rari:* pankreatite, duwodenite erożiva, ipoestizja orali.

### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

*Mhux komuni:* prurite, raxx, iperidrozi.

*Rari:* angjoedima, dermatite allergika, urtikarja, għaraq kiesaħ, raxx.

### Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue

*Mhux komuni:* uġiġħ fl-estremità, bughawwieġ, nefha fil-ġogi, indeboliment muskolari.

### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka

*Mhux komuni:* disurja, ematurja, kromaturja.

*Rari:* insuffiċjenza renali akuta, ma tkunx tista' tghaddi l-awrina.

### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

*Rari:* funzjoni erettili ħażina.

### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

*Komuni:* astenja.

*Mhux komuni:* gheja kbira, edima periferali.

### Investigazzjonijiet

*Mhux komuni:* zieda fil-kreatinina fid-demmm, zieda fil-ureja fid-demmm, titwil fl-intervall QT ikkoreġut, zieda fl-għadd ta' plejtlits jew ta' ċelloli bojod tad-demmm, tnaqqis fil-piż.

*Rari:* livelli għoljin ta' enzimi epatiċi.

Il-profil ta' l-avveniment avers kien ġeneralment simili fl-istudju MERLIN-TIMI 36. F'dan l-istudju li sar fit-tul, insuffiċjenza tal-kliewi akuta ġie rrapportat ukoll b'incidenza ta' inqas minn 1% ta' pazjenti li ngħataw plaċebo u ranolazine. Evalwazzjonijiet f'pazjenti li jistgħu jkunu kkunsidrati f'riskju oġħla ta' avvenimenti avversi meta kkurati bi prodotti mediċinali kontra l-angina oħra, eż. pazjenti bid-dijabete, falliment tal-qalb Klassi I u II, jew mard li jostakola l-passaġġi ta' l-arja, ikkonfermaw li dawn il-kondizzjonijiet ma kinux assoċjati ma' zidiet klinikament sinifikattivi fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi.

Żieda fl-incidenza ta' avvenimenti avversi dehret fost pazjenti ttrattati b'ranolazine fil-prova RIVER-PCI (ara sezzjoni 5.1) fejn pazjenti b'rivaskularizzazzjoni mhux kompluta wara PCI ingħataw ranolazine sa 1,000 mg darbtejn kuljum jew plaċebo għal madwar 70 ġimġha. F'dan l-istudju kien hemm rata oġħla ta' rappurtar ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb fil-grupp ta' ranolazine (2.2% vs 1.0% fil-plaċebo). Barra dan, attakk iskemiku temporanju seħħ b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'ranolazine 1,000 mg darbtejn kuljum meta mqabbel mal-plaċebo (1.0% vs 0.2%, rispettivament); madankollu, l-incidenza ta' puplesija kienet simili bejn il-gruppi ta' trattament (ranolazine 1.7% vs plaċebo 1.5%).

Anzjani, indeboliment tal-kliewi, u piż baxx: B'mod ġenerali, avvenimenti avversi seħħew aktar frekwenti fost pazjenti anzjani u pazjenti b'indeboliment tal-kliewi; madankollu, it-tipi ta' avvenimenti f'dawn is-sottogruppi kienu simili għal daww osservati fil-popolazzjoni ġenerali. Fost l-aktar

avvenimenti komuni rapportati, l-avvenimenti li ġejjin seħhew aktar ta' spiss b'Ranexa (frekwenzi korretti bi placebo) fl-anzjani (età ≥ 75-il sena) milli f'pazjenti aktar żgħar (età < 75-il sena): stitikezza (8% kontra 5%), dardir (6% kontra 3%), pressjoni tad-demem baxxa (5% kontra 1%), u remettar (4% kontra 1%).

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina ≥ 30-80 ml/min u ≤ 80 ml/min) meta mqabbla ma' dawm b'funzjoni tal-kliewi normali (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina > 80 ml/min), l-aktar avvenimenti rapportati b'mod komuni u l-frekwenzi korretti bi placebo nkludew: stitikezza (8% kontra 4%), sturdament (7% kontra 5%), u dardir (4% kontra 2%).

B'mod ġenerali, it-tip u l-frekwenza ta' avvenimenti avversi rapportati f'pazjenti b'piż korporali baxx (≤ 60 kg) kienu simili għal dawm ta' pazjenti b'piż korporali aktar għoli (> 60 kg); madankollu, il-frekwenzi korretti bi placebo ta' l-avvenimenti avversi komuni li ġejjin kienu aktar għoljin f'pazjenti b'piż korporali baxx milli f'pazjenti aktar tqal: dardir (14% kontra 2%), remettar (6% kontra 1%), u pressjoni tad-demem baxxa (4% kontra 2%).

Sejbiet tal-laboratorju: Elevazzjonijiet żgħar, klinikament insinifikanti, riversibbli f'livelli ta' kreatinina fis-serum kienu osservati f'suġġetti f'saħħithom u pazjenti kkurati b'Ranexa. Ma kien hemm l-ebda tossiċità tal-kliewi relatata ma' dawn is-sejbiet. Studju ta' funzjoni tal-kliewi f'voluntiera f'saħħithom wera tnaqqis fir-rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina mingħajr l-ebda bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari konsistenti ma' impediment ta' tnixxija tubulari tal-kliewi ta' kreatinina.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Fi studju ta' tolerabbiltà ta' dożaġġ orali għoli f'pazjenti b'angina, l-inciċenza ta' sturdament, dardir, u remettar żdiedu b'mod dipendenti fuq id-doża. Barra dawn l-avvenimenti avversi, kienu osservati diplopja, letargija, u hażen fi studju ta' dożaġġ eċċessiv intravenuż f'voluntiera f'saħħithom. Fil-każ ta' teħid eċċessiv, il-pazjent għandu jkun sorveljat mill-qrib u l-kura għandha tkun sintomatika u sapportiva.

Madwar 62% ta' ranolazine jehel ma' proteini fil-plażma, u għaldaqstant, x'aktarx li ma sseħħx eliminazzjoni sħiħa permezz ta' l-omodijalizi.

F'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva intenzjonali b'Ranexa waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra b'riżultat fatali.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Preparazzjonijiet kardijaċi oħra, Kodiċi ATC: C01EB18

Mekkaniżmu ta' azzjoni: Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' ranolazine huwa fil-parti l-kbira mhux magħruf. Ranolazine jista' jkollu xi effetti kontra l-angina permezz ta' impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju fiċ-ċelloli kardijaċi. Dan inaqqas l-akkumulazzjoni intracellolari tas-sodju u konsegwentement inaqqas it-tagħbija żejda ta' kalċju intracellolari.

Ranolazine, permezz ta' l-azzjoni li jnaqqas il-kurrent ittardjat tas-sodju, huwa kkunsidrat li jnaqqas dawn l-iżbilanċi joniċi intracellolari waqt l-iskemija. Dan it-tnaqqis fit-tagħbija żejda ta' kalċju

ċellolari huwa mistenni li jtejjeb ir-rilassament majokardjali u b'hekk inaqqas l-ebusija dijastolika ventrikolari xellugija. Evidenza klinika ta' impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju permezz ta' ranolazine hija pprovduta permezz ta' tqassir sinifikattiv ta' l-intervall QTc u titjib fir-rilassament dijastoliku fi studju b'tikketta miftuħa ta' 5 pazjenti b'sindromu QT twil (LQT3 ikollu mutazzjoni ta' gene SCN5A ΔKPQ).

Dawn l-effetti ma jiddependux fuq bidliet fir-rata ta' thabbit tal-qalb, pressjoni tad-demmm, jew vazodilatazzjoni.

### Effetti farmakodinamiċi

Effetti emodinamiċi: Tnaqqis minimu fir-rata tal-qalb medja (< 2 taħbitiet kull minuta) u fil-pressjoni tad-demmm sistolika medja (< 3 mm Hg) kien osservat f'pazjenti kkurati b'ranolazine kemm waħdu jew f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali kontra l-angina fi studji kkontrollati.

Effetti elettrokardjografici: Żidiet relatati mad-doża u mal-koncentrazzjoni fil-plażma fl-intervall QTc (madwar 6 msek f'1000 mg darbtejn kuljum), tnaqqis fl-estensjoni tal-mewġa T, u f'xi każijiet mewġiet T taljati, ġew osservati f'pazjenti ikkurati b'Ranexa. Dawn l-effetti ta' ranolazine fuq l-elettrokardjogramma tal-wiċċ jinħasbu li jirriżultaw minn impediment tal-kurrent tal-potassju li jikkoregi malajr, li jtawwal il-potenzjal ta' l-azzjoni ventrikolari, u minn impediment tal-kurrent ittardjat tas-sodju, li jqassar l-potenzjal ta' l-azzjoni ventrikolari. Analizi tal-popolazzjoni ta' dejta kkumbinata minn 1,308-il pazjent u voluntiera f'saħħithom urew żieda medja fil-QTc mil-linja bażi b'2.4 msek kull 1000 ng/ml konċentrazzjoni ta' ranolazine fil-plażma. Dan il-valur huwa konsistenti ma' dejta minn studji kliniċi tal-pern, fejn tiddiliet medji mil-linja bażi fil-QTcF (korrezzjoni ta' Fridericia), wara dozi ta' 500 u 750 mg darbtejn kuljum, kienu 1.9 u 4.9 msek, rispettivament. Iż-żurżieqa hija aktar għolja f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied klinikament sinifikattiv.

Fi studju (MERLIN-TIMI 36) ta' effett kbir f'6,560 pazjent b'UA/NSTEMI ACS, ma kien hemm l-ebda differenza bejn Ranexa u placebo fir-riskju ta' mortalità mill-kaġunijiet kollha (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.99), mewt kardijaka f'daqqa waħda (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.87), jew il-frekwenza ta' aritmiji sintomatiċi dokumentati (3.0% kontra 3.1%).

L-ebda effetti proaritmici ma kienu osservati fi 3,162 pazjent ikkurati b'Ranexa abbażi ta' monitoraġġ Holter ta' 7 ijiem fl-istudju MERLIN-TIMI 36. Kien hemm inċidenza ferm aktar baxxa ta' aritmiji f'pazjenti kkurati b'Ranexa (80%) kontra placebo (87%), inklużi takikardja ventrikulari ≥ 8 taħbitiet (5% kontra 8%).

Effikaċja klinika u sigurtà: Studji kliniċi wrew l-effikaċja u s-sigurtà ta' Ranexa fil-kura ta' pazjenti b'angina kronika, kemm waħidha jew meta l-benefiċċju ta' prodotti mediċinali kontra l-angina oħra ma kienx tajjeb biżżejjed.

Fl-istudju ewlieni, CARISA, Ranexa kienet miżjuda ma' kura b'atenolol 50 mg darba kuljum, amlodipine 5 mg darba kuljum, jew diltiazem 180 mg darba kuljum. Tmien mija u tlieta u għoxrin pazjent (23% nisa) kienu randomizzati li jirċievu 12-il ġimgħa ta' kura b'Ranexa 750 mg darbtejn kuljum, 1000 mg darbtejn kuljum, jew placebo. Ranexa wriet effikaċja akbar minn placebo fit-titwil taż-żmien ta' eżerċizzju f'livelli minimi, f'ġimgħa 12 għaž-żewġ dozi studjati meta wżata bħala terapija *add-on*. Madankollu, ma kien hemm l-ebda differenza fit-tul ta' żmien ta' l-eżerċizzju bejn iż-żewġ dozi (24 sekonda meta mqabbla ma' placebo;  $p \leq 0.03$ ).

Ranexa irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' attacchi ta' angina kull ġimgħa u l-konsum ta' nitroglicerina li taħdem għal qasir żmien meta mqabbla ma' placebo. Ma żviluppaxx tolleranza għal ranolazine waqt il-kura u żieda *rebound* fl-attakki ta' l-angina ma kinitx osservata wara twaqif ta' f'daqqa waħda. It-titjib fit-tul ta' ħin ta' l-eżerċizzju fin-nisa kien ta' madwar 33% tat-titjib fl-irġiel fil-livell ta' doża ta' 1000 mg darbtejn kuljum. Madankollu, l-irġiel u n-nisa kellhom tnaqqis simili fil-frekwenza ta' attacchi ta' angina u konsum ta' nitroglicerina. Minħabba l-effetti sekondarji dipendenti fuq id-doża u effikaċja simili f'750 u 1000 mg darbtejn kuljum, hija rakkomandata doża massima ta' 750 mg darbtejn kuljum.

Fit-tieni studju, ERICA, Ranexa kienet miżjuda ma' kura ta' amlodipine 10 mg darba kuljum (id-doża massima ittikkettjata). Hames mija u hamsa u sittin pazjent kienu randomizzati biex jirċievu doża tal-bidu ta' Ranexa 500 mg darbtejn kuljum jew placebo għal ġimgħa, segwiti b'6 ġimgħat ta' kura b'Ranexa 1000 mg darbtejn kuljum jew placebo, f'addizzjoni ma' kura konkometanti b'amlodipine 10 mg darba kuljum. Barra minn hekk, 45% mill-popolazzjoni ta' l-istudju rċiviet ukoll nitrati li jaħdmu fit-tul. Ranexa rriżultat fi tnaqqis sinifikanti fin-numri ta' attacchi ta' l-angina kull ġimgħa ( $p = 0.028$ ) u l-konsum ta' nitroglicerina ( $p = 0.014$ ) li taħdem għal qasir żmien meta mqabbla ma' placebo. Kemm in-numru ta' attacchi ta' angina u l-pilloli ta' nitroglicerina kkunsmati naqsu b'madwar wieħed fil-ġimgħa.

Fl-istudju ewlieni ta' sejbien tad-doża, MARISA, ranolazine intuża bhala monoterapija. Mija u wieħed u disghin pazjent kienu rrandomizzati għal kura b'Ranexa 500 mg darbtejn kuljum, 1000 mg darbtejn kuljum, 1500 mg darbtejn kuljum, u placebo li jaqbel, kollha għal ġimgħa f'disinn *crossover*. Ranexa kienet superjuri b'mod sinifikanti għal placebo fid-doži kollha studjati f'li ttawwal il-hin ta' l-eżerċizzju, żmien għal angina, u żmien għal depressjoni tas-segment ST b'mm 1 b'relazzjoni osservata ta' doża-rispons. It-titjib f'kemm idum l-eżerċizzju kien statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' placebo għat-tliet doži l-oħrajn kollha ta' ranolazine minn 24 sekonda b'500 mg darbtejn kuljum għal 46 sekonda b'1500 mg darbtejn kuljum, u dan juri rispons relatat mad-doża. F'dan l-istudju, it-tul ta' hin ta' l-eżerċizzju kien l-itwal fil-grupp ta' 1500 mg; madankollu, kien hemm żieda sproporzjonali fl-effetti sekondarji, u d-doża 1500 mg ma kinitx studjata aktar.

Fi studju ta' riżultat kbir (MERLIN-TIMI 36) f'6,560 pazjent b'UA/NSTEMI ACS, ma kien ebda differenza fir-riskju tal-mortalità b'kull kawża (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.99), mewta kardijaka f'daqqa (riskju relattiv ranolazine:placebo 0.87), jew il-frekwenza ta' l-aritmiji sintomatiċi dokumentati (3.0% kontra 3.1%) bejn Ranexa u placebo meta miżjuda ma' terapija medika standard (inklużi mblokkaturi-beta, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, nitrati, mediċini kontra l-pjastrini, prodotti mediċinali li jbaxxu l-lipidi u impedituri ACE). Madwar nofs il-pazjenti f'MERLIN-TIMI 36 kellhom storja ta' angina. Ir-riżultati wrew li t-tul ta' l-eżerċizzju kien 31 sekonda itwal f'pazjenti b'ranolazine meta mqabbla ma' pazjenti bi placebo ( $p = 0.002$ ). Il-Kwestjonarju ta' Seattle dwar l-Angina wera effetti sinifikanti fuq bosta dimensjonijiet, inkluż il-frekwenza ta' l-angina ( $p < 0.001$ ), meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bi placebo.

Proporzjon żgħir ta' nies mhux Kawkasi kienu inklużi fl-istudji kliniċi kkontrollati; għaldaqstant, l-ebda konklużjoni ma setgħet tingħbed rigward l-effett u s-sigurtà f' nies mhux Kawkasi.

Fi prova ta' fażi 3, ikkontrollata bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, immexxija mill-avvenimenti (RIVER-PCI) f'2,604 pazjenti b'età  $\geq 18$ -il sena bi storja ta' angina kronika u rivaskularizzazzjoni mhux kompluta wara intervent perkutanju koronarju (PCI) il-pazjenti ždiditilhom id-doża f'it f'it għal 1,000 mg darbtejn kuljum (dożaġġ li mhuwiex approvat fl-SmPC attwali). Ma sehħet l-ebda differenza sinifikanti fl-iskop finali primarju kompost (żmien għall-ewwel darba li sehħet rivaskularizzazzjoni mmexxija minn iskemija jew rikoverar l-isptar immexxi minn iskemija mingħajr rivaskularizzazzjoni) fil-grupp ta' ranolazine (26.2%) versus il-grupp tal-placebo (28.3%), proporzjon ta' periklu 0.95, 95% CI 0.82-1.10  $p = 0.48$ . Ir-riskju ta' mortalità minn kull kawża, mewt CV jew avventimeti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*) u rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb kien simili bejn il-gruppi ta' ttrattament fil-popolazzjoni globali; madankollu, MACE kienu irrappurtati aktar frekwenti f'pazjenti  $\geq 75$  sena ttrattati b'ranolazine meta mqabbla mal-placebo (17.0% vs 11.3%, rispettivament); barra dan kien hemm židiet numerici fil-mortalità minn kull kawża f'pazjenti  $\geq 75$  sena (9.2% vs. 5.1%,  $p = 0.074$ ).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għoti orali ta' Ranexa, konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) huma tipikament osservati bejn 2 sa 6 sigħat. Ġeneralment stat fiss jintlahaq fi żmien 3 ijiem ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum.

**Assorbiment:** Il-bijodisponibilità ta' wara għoti orali ta' pilloli ranolazine li jerfuha immedjament varjat minn 35–50%, b'varjabbiltà kbira bejn l-individwi. L-espożizzjoni ta' Ranexa tizdied aktar milli fi proporzjon mad-doża. Kien hemm żieda ta' 2.5 sa 3 darbiet f'AUC ta' stat fiss hekk kif id-doża żdiedet minn 500 mg għal 1000 mg darbtejn kuljum. Fi studju farmakokinetiku f'voluntieri f'saħħithom, is-  $C_{max}$  ta' stat fiss kienet, bejn wieħed u iehor, medja ta' 1770 (SD 1040) ng/ml, u  $1-AUC_{0-12}$  ta' stat fiss kienet, medja ta', 13,700 (SD 8290) ng x h/ml, wara doża ta' 500 mg darbtejn kuljum. L-ikel ma jaffettwax ir-rata u l-medda ta' assorbiment ta' ranolazine.

**Distribuzzjoni:** Madwar 62% ta' ranolazine jeħel ma' proteini fil-plażma, prinċipalment alpha-1 acid glycoprotein u b'mod dgħajjed ma' albumin. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' stat fiss ( $V_{ss}$ ) medju huwa madwar 180 l.

**Eliminazzjoni:** Ranolazine huwa eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu. Inqas minn 5% tad-doża hija eliminata mhux mibdula fl-awrina u l-ippurgar. Wara l-għoti orali ta' doża wahdanija ta' 500 mg ta' [ $^{14}C$ ]-ranolazine lil suġġetti f'saħħithom, 73% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u 25% fl-ippurgar.

Ir-rata ta' eliminazzjoni ta' ranolazine hija dipendenti fuq id-doża, li tonqos b'żieda fid-doża. Il-half-life ta' l-eliminazzjoni hija madwar 2–3 sigħat wara għoti intravenuż. Il-half-life terminali fi stat fiss wara għoti orali ta' ranolazine huwa madwar 7 sigħat, minhabba r-rata ta' eliminazzjoni limitata mill-assorbiment.

**Bijotrasformazzjoni:** Ranolazine jgħaddi minn metaboliżmu rapidu u estensiv. F'adulti żgħar f'saħħithom, ranolazine jagħti spjegazzjoni għal madwar 13% tar-radjuattività fil-plażma wara doża wahda orali ta' 500 mg ta' [ $^{14}C$ ]-ranolazine. Numru kbir ta' metaboliti ġew identifikati fil-plażma tal-bniedem (47 metabolit), fl-awrina (> 100 metabolit), u fl-ippurgar (25 metabolit). Erbatax il-mogħdija primarja ġew identifikati mil-liema O-demethylation u N-dealkylation huma l-aktar importanti. Studji *in vitro* permezz ta' l-użu ta' mikrożomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li ranolazine huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4, u wkoll minn CYP2D6. F'500 mg darbtejn kuljum, suġġetti li m'għandhomx attività CYP2D6 (metabolizzaturi dgħajfin, PM) kellhom  $1-AUC$  62% aktar għolja minn suġġetti b'kapaċità metabolizzanti CYP2D6 (metabolizzaturi estensivi, EM). Id-differenza korrespondenti fid-doża ta' 1000 mg darbtejn kuljum kienet ta' 25%.

### Popolazzjonijiet speċjali

L-influenza ta' fatturi diversi fuq il-farmakokinetiċi ta' ranolazine kienu stmati f'evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni f'928 pazjent b'angina u suġġetti b'saħħithom.

**Effetti ta' sess:** Is-sess m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq parametri farmakokinetiċi.

**Pazjenti anzjani:** L-età wahidha ma għandha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq parametri farmakokinetiċi. Madankollu, l-anzjani jistgħu jkunu žiedu l-esponiment ta' ranolazine minhabba tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi relatat ma' l-età.

**Piż korporali:** Meta mqabbel ma' suġġetti li jiżnu 70 kg, l-esponiment kien stmat li huwa madwar 1.4-il darba aktar għoli f'suġġetti li jiżnu 40 kg.

**CHF:** CHF NYHA Klassi III u IV kienu stmati li għandhom konċentrazzjonijiet fil-plażma madwar 1.3 darba aktar għoljin.

**Indeboliment tal-kliewi:** Fi studju li evalwa l-influenza tal-funzjoni tal-kliewi fuq farmakokinetiċi ta' ranolazine,  $1-AUC$  ta' ranolazine kienet bħala medja 1.7 sa 2 drabi oghla f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi haġif, moderat, u sever, meta mqabblin ma' suġġetti b'funzjoni tal-kliewi normali. Kien hemm varjabbiltà kbira fl- $1-AUC$  ta' bejn l-individwi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi.  $1-AUC$  tal-metaboliti żdiedet ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi.  $1-AUC$  ta' wieħed mill-metaboliti farmakologikament attiv ta' ranolazine żdiedet b'5 darbiet f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever.

F'analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, zieda fl-esponiment ta' ranolazine ta' 1.2-il darba kienet stmata f' suġġetti b'indeboliment moderat (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina 40 ml/min). F' suġġetti b'indeboliment tal-kliewi sever (rata ta' eliminazzjoni ta' kreatinina 10–30 ml/min), kienet stmata zieda ta' 1.3 sa 1.8 drabi fl-esponiment ta' ranolazine.

L-influenza ta' dijaliżi fuq il-farmakokinetiċi ta' ranolazine ma ġietx evalwata.

Indeboliment tal-fwied: Il-farmakokinetiċi ta' ranolazine ġew evalwati f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat. Ma hemm l-ebda dejta f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever. L-AUC ta' ranolazine ma kienitx influwenzata f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif iżda żdiedet 1.8-il darba f' pazjenti b'indeboliment moderat. Titwil QT kien aktar prominenti f' dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika: Il-parametri farmakokinetiċi ta' ranolazine ma ġewx studjati fil-popolazzjoni pedjatrika (< 18-il sena).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Reazzjonijiet avversi mhux osservati fi studji kliniċi, iżda dehru f' animali f' livelli simili għal esponiment kliniku kienu kif ġejjin, Ranolazine kien assoċjat ma' aċċessjonijiet u zieda fil-mortalità fil-firien u fil-klieb f' konċentrazzjonijiet fil-plażma madwar 3 drabi aktar għoljin milli fid-doża klinika massima proposta.

Tossiċità kronika fil-firien indikat li l-kura kienet assoċjata ma' bidliet adrenali f' esponimenti ftit aktar għoljin minn dawk li dehru f' pazjenti kliniċi. Dan l-effett kien assoċjat ma' konċentrazzjonijiet aktar għoljin ta' kolesterol fil-plażma. L-ebda bidla simili ma ġiet identifikata fil-bnedmin. L-ebda effett fl-assi adreno-kortikali ma kien innotat fil-bnedmin.

Fi studji ta' karċinogeniċità f' dozi ta' ranolazine sa 50 mg/kg/kuljum (150 mg/m<sup>2</sup>/kuljum) fil-ġrieden u 150 mg/kg/kuljum (900 mg/m<sup>2</sup>/kuljum) fil-firien, ma ntwerew l-ebda żidiet rilevanti fl-inkidenza ta' xi tipi ta' tumuri. Dawn id-dozi huma ekwivalenti għal 0.1 u 0.8-il darba, rispettivament, id-doża massima rrakkomandata għal bniedem ta' 2 grammi fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>, u jirrappreżentaw id-doži massimi ttollerati f' dawn l-ispeċi.

Fil-firien irġiel u nisa, l-għoti mill-halq ta' ranolazine li pproduċa esponimenti (AUC) 3.6 drabi jew 6.6 drabi aktar minn dak mistenni fil-bniedem, rispettivament, ma kellu l-ebda effett fuq il-feritlità.

Studji dwar tossiċità fl-embriju u fil-fetu saru fil-firien u l-fniek: ma ġie nnutat l-ebda effett fuq il-feti tal-fniek meta l-ommijiet ġew esposti għal livelli (AUC) ta' ranolazine fil-plasma jixbhu l-livelli mistennija fil-bniedem. Fil-firien, ma ġie nnutat l-eba effett fuq il-fetu meta l-ommijiet ġew esposti għal livelli (AUC) darbtejn oghla minn dawk mistennija fil-bniedem, filwaqt li ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-fetu u ossifikazzjoni mnaqqsa meta l-esponiment tal-ommijiet kien 7.5 drabi aktar minn dak li nkiseb fil-bniedem. Mewt tal-frieħ wara t-twelid ma ġietx irregistrata meta l-esponiment tal-ommijiet li kienu qed ireddgħu kien 1.3 drabi oghla minn dak mistenni fil-bniedem, filwaqt li b' esponiment ta' 3 darbiet oghla ġiet irregistrata mewt wara t-twelid, flimkien ma' xhieda ta' tneħħija ta' ranolazine fil-halib fil-firien. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fil-firien tat-twelid b'livelli ta' esponimenti jixbhu dawk osservati fil-bniedem.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Sustanzi mhux attivi għall-pilloli ta' ranolazine kollha li jerġu l-mediċina bil-mod:

Carnauba wax

Hypromellose

Magnesium stearate

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1)

Microcrystalline cellulose  
Sodium hydroxide  
Titanium dioxide

Sustanzi mhux attivi addizzjonali għall-pilloli ta' 750 mg:

Glycerol triacetate  
Lactose monohydrate  
Blu #1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133) u Isfar #5/Tartrazine Aluminium Lake (E102)

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Pakkett tal-folji: 5 snin  
Pakkett tal-flixxun: 4 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna l-speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji ta' PVC/PVDC/Aluminju ta' 15 jew 20 pilloli kull folja. Kull kartuna fiha 2, 3, jew 5 folji (30, 60, jew 100 pillola) jew flixxun HDPE li fih 60 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/462/005 60 pillola f'pakkett ta' folji  
EU/1/08/462/006 60 pillola fi flixxun  
EU/1/08/462/011 30 pillola f'pakkett ta' folji  
EU/1/08/462/012 100 pillola f'pakkett ta' folji

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Lulju 2008  
Data tal-aħħar tiġdid: 6 ta' Marzu 2013

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Il-Ġermanja

jew

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

Il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali ipprintjat għandu juri l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat kull tliet snin.

Meta l-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn għandhom jiġu pprezentati fl-istess hin.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

Kartuna li fiha folji jew kartuna li fiha flixxun HDPE u t-tikketta tal-flixxun.

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ranexa 375 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod ranolazine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 375 mg ranolazine.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola li terġi l-mediċina bil-mod  
60 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod  
100 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Iblaghha shiġa, toġhmodhiex.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ)**

EU/1/08/462/001 60 pillola f' pakkett ta' folji  
EU/1/08/462/002 60 pillola fi fliexkun  
EU/1/08/462/007 30 pillola f' pakkett ta' folji  
EU/1/08/462/008 100 pillola f' pakkett ta' folji

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ranexa 375 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

Folji PVC/PVDC/Aluminju

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ranexa 375 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod  
ranolazine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Menarini International O.L. S.A.

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**5. OHRAJN**

Simbolu tax-xemx/tal-qamar

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

Kartuna fiha folji jew kartuna fiha flixxun HDPE u t-tikketta tal-flixxun.

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ranexa 500 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod  
ranolazine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 500 mg ranolazine.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola li terġi l-mediċina bil-mod  
60 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod  
100 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Iblaghha shiġa, Toghmodhiex.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**



**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ)**

EU/1/08/462/003 60 pillola f'pakkett ta' folji  
EU/1/08/462/004 60 pillola fi fliexkun  
EU/1/08/462/009 30 pillola f'pakkett ta' folji  
EU/1/08/462/010 100 pillola f'pakkett ta' folji

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-ricetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ranexa 500 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

Folji PVC/PVDC/Aluminju

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Ranexa 500 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod  
ranolazine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Menarini International O.L. S.A.

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**5. OHRAJN**

Simbolu tax-xemx/tal-qamar

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

Kartuna fiha folji jew kartuna fiha flixxun HDPE u t-tikketta tal-flixxun.

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ranexa 750 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod  
ranolazine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 750 mg ranolazine.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih is-sustanza li tagħti l-kulur E102 u lactose; ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola li terġi l-mediċina bil-mod  
60 pillola li terġi l-mediċina bil-mod  
100 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Ibلاغha shiġa, toghmodhiex.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ)**

EU/1/08/462/005 60 pillola f' pakkett ta' folji  
EU/1/08/462/006 60 pillola fi fliexkun  
EU/1/08/462/011 30 pillola f' pakkett ta' folji  
EU/1/08/462/012 100 pillola f' pakkett ta' folji

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ranexa 750 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

Folji PVC/PVDC/Aluminju

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Ranexa 750 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod  
ranolazine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Menarini International O. L. S.A.

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**5. OHRAJN**

Simbolu tax-xemx/tal-qamar

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Ranexa 375 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod**

**Ranexa 500 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod**

**Ranexa 750 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod**

ranolazine

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **X'fih dan il-fuljett:**

1. X'inhil Ranexa u għalxiex tintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Ranexa
3. Kif għandek tieħu Ranexa
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Ranexa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhil RANEXA u għalxiex tintuza**

Ranexa hija medicina wżata f'kombinazzjoni ma' medicini oħra biex tikkura angina pectoris, li hija uġiġħ jew dwejjaq fis-sider li tista' thoss fi kwalunkwe parti tal-parti ta' fuq ta' ġismek bejn għonqok u l-parti ta' fuq taż-żaqq, li ta' spiss jitqanqal minn eżerċizzju jew minn attività żejda.

Għandek tkellem tabib jekk ma thossokx aħjar jew jekk tmur għall-agħar.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu RANEXA**

#### **Tiħux Ranexa jekk:**

- jekk inti allergiku/a (tbaġħti minn sensittività eċċessiva) għal ranolazine jew sustanza oħra ta' din il-medicina elenkata f'sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett
- jekk għandek problemi bil-kliewi tiegħek
- jekk għandek problemi moderati jew severi tal-fwied
- jekk qieghed tieħu ċerti medicini biex tikkura infezzjonijiet batteriċi (clarithromycin, telithromycin), infezzjonijiet fungali (itraconazole, ketoconazole, voriconazol, posaconazol), infezzjoni HIV (impedituri protease), depressjoni (nefazodone) jew disturbi tar-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, dofetilide, or sotalol)

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Ranexa:

- jekk għandek problemi tal-kliewi ħfief jew moderati
- jekk għandek problemi tal-fwied ħfief
- jekk qatt kellek elettrokardjogramma (ECG) anormali
- jekk inti anzjan
- jekk għandek piż baxx (60 kg jew anqas)
- jekk għandek falliment tal-qalb

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi biex jagħtik doża aktar baxxa jew jieħu prekawzjonijiet oħra jekk kwalunkwe minn dawn japplikaw għalik.

### **Meta tieħu mediċini oħra ma' Ranexa**

Tużax il-mediċini li ġejjin jekk tieħu Ranexa:

- ċerti mediċini biex tikkura infezzjonijiet batteriċi (clarithromycin, telithromycin), infezzjonijiet fungali (itraconazole, ketoconazole, voriconazol, posaconazol), infezzjoni HIV (impedituri protease), depressjoni (nefazodone) jew disturbi tar-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, dofetilide, jew sotalol).

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Ranexa jekk tuża:

- ċerti mediċini biex tikkura infezzjoni batterika (erythromycin), jew infezzjoni fungali (fluconazole), mediċina wżata biex timpedixxi r-rifjut ta' organu trapjantat (ciclosporin), jew jekk qiegħed tieħu xi mediċini tal-qalb bħal ma huma diltiazem jew verapamil. Dawn il-mediċini jistgħu jikkagunaw zieda fin-numru ta' effetti sekondarji, bħal ma huma sturdament, dardir, jew remettar, li huma effetti sekondarji possibbli ta' Ranexa (ara sezzjoni 4). It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik doża aktar baxxa.
- mediċini biex tikkura epilessija jew disturb newroloġiku ieħor (eż. phenytoin, carbamazepine, jew phenobarbital); jekk qiegħed tieħu rifampicin għall-infezzjoni (eż. tuberculosis); jew jekk qiegħed tieħu r-rimedju erbali St. John's Wort, peress li dawn il-mediċini jistgħu jikkagunaw li Ranexa tkun anqas effettiva.
- mediċini tal-qalb li fihom digoxin jew metoprolol, peress li t-tabib tiegħek jaf ikun irid jibdel id-doża ta' din il-mediċina waqt li qiegħed tieħu Ranexa.
- ċerti mediċini biex jikkuraw l-allergiji (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine), disturb tar-ritmu tal-qalb (eż. disopyramide, procainamide), u depressjoni (eż. imipramine, doxepin, amitriptyline), peress li dawn il-mediċini jistgħu jeffettwaw l-ECG tiegħek.
- ċerti mediċini biex jikkuraw id-depressjoni (bupropion), psikozi, infezzjoni HIV (efavirenz), jew kanċer (cyclophosphamide).
- ċerti mediċini li jintużaw sabiex tiġi kkurata l-iperkolesterolemija (eż. simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Dawn il-mediċini jistgħu jikkawżaw uġiġħ fil-muskoli u korrimenti fil-muskoli. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża ta' din il-mediċina waqt li tkun qed tieħu Ranexa.
- ċerti mediċini li jintużaw sabiex jiġi evitat riġett ta' organu trapjantat (eż. tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus) minhabba li t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel id-doża ta' din il-mediċina waqt li tkun qed tieħu Ranexa.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

### **Ranexa ma' l-ikel u max-xorb**

Ranexa tista' tittiehed ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Waqt li qiegħed tiġi kkurat b'Ranexa, m'għandekx tixrob meraq tal-grejpfrut.

### **Tqala**

Jekk inti tqila, m'għandekx tieħu Ranexa sakemm it-tabib tiegħek ma takx il-parir li tagħmel dan.

### **Treddiġh**

Jekk qegħda tredda' m'għandekx tieħu Ranexa. Itlob parir lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tredda'.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob l-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ma sar l-ebda studju fuq l-effetti ta' Ranexa fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Itlob parir minghand it-tabib tiegħek dwar is-sewqan u t-thaddim ta' magni.



Ranexa tista' tikkaguna effetti sekondarji bhalma huma sturdament (komuni), vista mcajpra (mhux komuni), stat konfużjonali (mhux komuni), allucinazzjoni (mhux komuni), vista doppja (mhux komuni), problemi fil-koordinazzjoni (rari), li jistghu jeffettwaw il-hila tieghek biex issuq jew tuża magni. Jekk tesperjenza dawn is-sintomi, issuqx jew thaddimx magni sakemm ikunu rrisolvew kompletament.

**Il-pilloli ta' Ranexa 750 mg li jerhu l-medicina bil-mod fihom is-sustanza ta' kulur azo E102. Din is-sustanza ta' kulur tista' tikkaguna reazzjonijiet allergici.**

**Il-pilloli ta' Ranexa 750 mg li jerhu l-medicina bil-mod fihom lactose monohydrate. Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola li terhi l-medicina bil-mod, li tista' tghid hija essenzjalment 'minghajr sodium'.

### **3. Kif ghandek tiehu RANEXA**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib. Accerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dejjem ibla' l-pilloli shaħ ma' l-ilma. Tghaffigx, terdagħx, jew toghmodx il-pilloli jew taqsamhomx minn nofs, ghaliex dan jista' jaffettwa l-mod kif il-medicina tinheles minn gol-pilloli ghal go gismek.

Id-doza tal-bidu għall-adulti hija pillola ta' 375 mg darbtejn kuljum. Wara 2–4 gimghat, it-tabib tieghek jista' jzid id-doza biex jikseb l-effett it-tajjeb. Id-doza massima ta' Ranexa hija 750 mg darbtejn kuljum.

Huwa importanti li tghid lit-tabib tieghek jekk ikollok xi effetti sekondarji bhalma huma sturdament jew thossok imdardar jew jekk tirremetti. It-tabib tieghek jista' jbaxxi d-doza tieghek jew, jekk dan mhuiwix bizzejjed, iwaqqaf il-kura b'Ranexa.

#### **Uzu fit-tfal u fl-adolexxenti**

Tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena ma ghandhomx jieħdu Ranexa.

#### **Jekk tiehu Ranexa aktar milli suppost**

Jekk accidment tiehu zzejjed pilloli Ranexa jew tiehu doza aktar għolja milli rakkomanda t-tabib tieghek, huwa importanti li tghid lit-tabib tieghek minnufih. Jekk ma tistax taqbad lit-tabib tieghek, mur fl-eqreb dipartiment ta' l-emergenza. Hu mieghek kwalunkwe pillola li jkun baqalek, inkluzi l-kontenitur u l-kartuna, sabiex l-impjegati ta' l-isptar ikunu jistghu jagħrfu malajr xi tkun hadt.

#### **Jekk tinsa tiehu Ranexa**

Jekk tinsa tiehu doza, hudha mill-aktar fis kif tiftakar sakemm ma jkunx wasal il-hin tad-doza ta' wara. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu.

### **4. Effetti sekondarji li jista' jkollu**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina jista' jkollha effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Huma generalment hfief jew moderati.

Ghandek tieqaf tiehu Ranexa u tara lit-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza s-sintomi li gejjin ta' angioedima, li hija kundizzjoni rari izda li tista' tkun severa:

- Wiçç, ilsien jew gerżuma minfuħin
- Diffikultà biex tibra'
- Urtikarja jew diffikultà biex tiehu n-nifs

Għid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza effetti sekondarji komuni bħalma huma sturdament jew dardir jew remettar. It-tabib tiegħek jista' jibaxxi d-doża tiegħek jew iwaqqaf il-kura b'Ranexa.

Effetti sekondarji oħra li tista' tesperjenza jinkludu dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (isehħu f' 1 sa 10 pazjenti minn kull 100) huma:

- Stitikezza
- Sturdament
- Ugħiġ ta' ras
- Dardir, rimettar
- Thossok dgħajjef

Effetti sekondarji mhux komuni (isehħu f' 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000) huma:

- Sensazzjoni mibdula
- Ansjetà, diffikultà fl-irqad
- Vizjoni mċajpra, disturbi vizwali, stat konfużjonali, alluċinazzjoni
- Bidliet f'sensazzjoni (mess jew togħma), roġħda, għeja jew bla heġġa, nġhas, thossok se jhossok hażin, sturdament malli tqum
- Awrina skura, demm fl-awrina, diffikultà biex tgħaddi l-awrina
- Deidratazzjoni
- Diffikultà fit-teħid tan-nifs, sogħla, fsada fl-immieher
- Vista doppja
- Ħruġ eċċessiv ta' għaraq, ħakk
- Thossok minfuħ jew mimli bl-ilma
- Fwawar, pressjoni tad-demm baxxa
- Żidiet f'sustanza msejja kreatinina jew żidiet fil-ureja f'demmek, żieda fil-platelets tad-demm jew fiċ-ċelloli tad-demm bojod, tibdil fl-intraċċar tal-qalb bl-ECG
- Nefhiet fil-ġogi, ugħiġ fl-estremità
- Telf ta' aptit u/jew telf ta' piż
- Buġħawwieġ, dgħufija fil-muskoli
- Ċempil fil-widnejn u/jew sensazzjoni ta' tidwir
- Skumdità jew ugħiġ fl-istonku, indigestjoni, ħalq xott, jew gass

Effetti sekondarji rari (isehħu f' 1 sa 10 utenti minn kull 10,000) huma:

- Valuri tal-laboratorju annormali għal fwied
- Bidla fis-sens tax-xamm, tirziħ fil-ħalq jew xofftejn, smiġħ indebolit
- Għaraq kiesaħ, raxx
- Problemi tal-koordinazzjoni
- Inżul tal-pressjoni tad-demm malli wiehed iqum bil-wieqfa
- Tnaqqis jew telf tas-sensi
- Disorjentazzjoni
- Sensazzjoni ta' kesħa fl-idejn u r-riġlejn
- Ħorriqija, reazzjoni allergika tal-ġilda
- Impotenza
- Ma tkunx tista' timxi minħabba zbilanċ
- Infjammazzjoni tal-pankreas jew intestini
- Telf tal-memorja,
- Skumdità fil-griżmejn
- Livell baxx ta' sodjum fid-demm (iponatrimja) li tista' tikkawża għeja u konfużjoni, għbid involontarju tal-muskoli, buġħawwiġijiet u koma.

Effetti sekondarji mhux magħrufa (ma istax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data) huma:

Mijoklonus

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz ta' rappurta nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħzen RANEXA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintahaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq kull folja ta' pilloli u fuq in-naħa ta' barra tal-kartuna u l-flixxun.

Din il-mediċina ma teħtieġ l-ebda kundizzjonijiet speċjali ta' ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fiha Ranexa

Is-sustanza attiva f'Ranexa hija ranolazine. Kull pillola fiha 375 mg, 500 mg, jew 750 mg ta' ranolazine.

Is-sustanzi l-oħra huma: hypromellose, magnesium stearate, methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, microcrystalline cellulose, sodium hydroxide, titanium dioxide u carnauba wax.

Jiddependi fuq il-qawwa tal-pillola, il-kisjiet tal-pilloli fihom ukoll:

Pillola 375 mg: macrogol, polysorbate 80, Blu #2/Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

Pillola 500 mg: macrogol, talc, polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172)

Pillola 750 mg: glycerol triacetate, lactose monohydrate, Blu #1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133) and Isfar #5/Tartrazine Aluminium Lake (E102)

### Id-Dehra ta' Ranexa u l-kontenuti tal-pakkett:

Ranexa huma pilloli ovali li jerħu l-mediċina bil-mod.

Il-pilloli ta' 375 mg huma ċelesti u minqixin b'CVT375 jew 375 fuq naħa waħda.

Il-pilloli ta' 500 mg huma orangjo ċari u minqixin b'CVT500 jew 500 fuq naħa waħda.

Il-pilloli ta' 750 mg huma ħodor ċari u minqixin b'CVT750 jew 750 fuq naħa waħda.

Ranexa hija fornuta f'pakketti li fihom 30, 60, jew 100 pillola fi folji jew 60 pillola fi fliexken tal-plastik. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

### Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Il-Lussemburgu

### Manifattur

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Il-Ġermanja

jew

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.:

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

**Lietuva**  
UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI  
BAL TIC"  
Tel: +370 52 691 947

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar fi**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.