

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ranexa 375 mg depottabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 375 mg ranolazin.  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottablet  
Lyseblå, oval tablet præget med 375 på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Ranexa er indiceret som supplement til symptomatisk behandling af stabil angina pectoris hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, eller som ikke tåler førstevalgsbehandling af angina pectoris (såsom betablokkere og/eller calciumantagonister).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Ranexa fås som depottabletter med 375 mg, 500 mg og 750 mg.

Voksne: Den anbefalede startdosis Ranexa er 375 mg to gange dagligt. Efter 2–4 uger bør dosis titreres til 500 mg to gange dagligt, og afhængigt af patientens respons kan der titreres op til en anbefalet maksimal dosis på 750 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1).

Hvis en patient oplever behandlingsrelaterede bivirkninger, f.eks. svimmelhed, kvalme eller opkastning, kan en nedtitrering af Ranexa til 500 mg eller 375 mg to gange dagligt være nødvendig. Hvis symptomerne ikke forsvinder efter dosisreduktion, bør behandlingen seponeres.

Samtidig behandling med CYP3A4- og P-glykoproteinhæmmere: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter i behandling med moderate CYP3A4-hæmmere, f.eks. diltiazem, fluconazol og erythromycin, eller P-glykoproteinhæmmere, f.eks. verapamil og ciclosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsat nyrefunktion: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2). Ranexa er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat leverfunktion: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Ranexa er kontraindiceret hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Ældre: Dosistitrering hos ældre patienter skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4). Ældre kan have øget eksponering for ranolazin på grund af aldersrelateret nedsat nyrefunktionen (se pkt. 5.2). Bivirkningsincidensen var højere hos ældre patienter (se pkt. 4.8).

Patienter med lav kropsvægt: Bivirkningsincidensen var højere hos patienter med en lav kropsvægt

(≤ 60 kg). Dosistitrering hos patienter med lav kropsvægt skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF): Dosistitrering hos patienter med moderat til svær CHF (NYHA-klasse III-IV) skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Ranexas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Indgivelsesmåde

Ranexa-tabletter bør synkes hele og må ikke knuses, brækkes eller tygges. Ranexa kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Svært nedsat nyrefunktion defineret som kreatininclearance på < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin og nefazodon (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration af antiarytmika af klasse Ia, f.eks. quinidin, eller klasse III, f.eks. dofetilid og sotalol, amiodaron dog undtaget.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det tilrådes at være forsigtig ved ordination eller optitrering af ranolazin til patienter, hos hvem der forventes en øget eksponering:

- Samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Samtidig administration af P-glykoproteinhæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Ældre (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Patienter med lav kropsvægt, dvs. ≤ 60 kg (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Patienter med moderat til svært hjertesvigt, dvs. NYHA-klasse III-IV (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med en kombination af disse faktorer forventes der yderligere stigninger i eksponering. Dosisafhængige bivirkninger vil sandsynligvis forekomme. Hvis Ranexa anvendes hos patienter med en kombination af flere af disse faktorer, bør monitoreringen af bivirkninger være hyppig, dosis bør reduceres, og behandlingen bør om nødvendigt seponeres.

Risikoen for øget eksponering, der medfører bivirkninger i disse undergrupper, er højere hos patienter med manglende CYP2D6-aktivitet (de såkaldte *poor metabolisers*, PM) end hos patienter med kapacitet til at metabolisere CYP2D6 (de såkaldte *extensive metabolisers*, EM) (se pkt. 5.2). De ovennævnte forholdsregler er baseret på en CYP2D6 PM-patient og skal følges, når CYP2D6-status ikke kendes. Behovet for at følge forholdsreglerne er mindre hos patienter med CYP2D6 EM-status. Hvis patientens CYP2D6-status er blevet bestemt, f.eks. ved genotypning, eller hvis det vides fra tidligere, at patienten er EM, kan Ranexa anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter, hos hvem en kombination af flere af ovennævnte risikofaktorer gør sig gældende.

QT-forlængelse: Ranolazin blokerer  $I_{Kr}$  og forlænger QTc-intervallet på en dosisrelateret måde. En populationsanalyse af kombinerede data fra patienter og raske frivillige forsøgspersoner påviste, at hældningskoefficienten for plasmakoncentration/QTc-forholdet vurderedes at være 2,4 millisekund pr. 1.000 ng/ml, hvilket ca. svarer til en stigning på 2 til 7 millisekunder i plasmakoncentrationsområdet

for ranolazin 500 til 1.000 mg administreret to gange dagligt. Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter med anamnestisk langt QT-syndrom (medfødt eller i familien), patienter med kendt erhvervet forlængelse af QT-intervallet og patienter i behandling med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet (se også pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler: Samtidig administration af CYP3A4-induktorer forventes at føre til manglende virkning. Ranexa bør ikke anvendes hos patienter, der er i behandling med CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og prikbladet perikon (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion: Nyrefunktionen mindskes med alderen, og det er derfor vigtigt at kontrollere nyrefunktionen regelmæssigt under behandling med ranolazin (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. depottablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### Andre lægemidlers indvirkning på ranolazin

CYP3A4- eller P-glykoproteinhæmmere: Ranolazin er et substrat for cytokrom CYP3A4. CYP3A4-hæmmere øger plasmakoncentrationen af ranolazin. Incidensen af dosisrelaterede bivirkninger, f.eks. kvalme og svimmelhed, kan også stige med øget plasmakoncentration. Samtidig behandling med ketoconazol 200 mg to gange dagligt fik ranolazins AUC til at stige 3,0-3,9 gange under ranolazinbehandling. Samtidig administration af ranolazin og potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin og nefazodon, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Grapefrugtjuice er også en potent CYP3A4-hæmmer.

Diltiazem (180 til 360 mg én gang dagligt), der er en moderat potent CYP3A4-hæmmer, fremkalder dosisafhængige stigninger i de gennemsnitlige steady state-koncentrationer af ranolazin på 1,5 til 2,4 gange. Der anbefales at udvise forsigtighed ved dosistitrering af Ranexa hos patienter, der er i behandling med diltiazem og andre moderat potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. erythromycin og fluconazol. Nedtitrering af Ranexa kan være nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ranolazin er et substrat for P-glykoprotein. P-glykoproteinhæmmere, f.eks. ciclosporin og verapamil, øger plasmaniveauet af ranolazin. Verapamil (120 mg tre gange dagligt) øger steady state-koncentrationen af ranolazin 2,2 gange. Der anbefales at udvise forsigtighed ved dosistitrering af Ranexa hos patienter, der er i behandling med P-glykoproteinhæmmere. Nedtitrering af Ranexa kan være nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-induktorer: Rifampicin (600 mg én gang dagligt) nedsætter steady state-koncentrationen af ranolazin med ca. 95 %. Behandling med Ranexa bør ikke initieres ved samtidig administration af CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og prikbladet perikon (se pkt. 4.4).

CYP2D6-hæmmere: Ranolazin metaboliseres delvist af CYP2D6. Derfor kan hæmmere af dette enzym få plasmakoncentrationen af ranolazin til at stige. Ved en dosis på 20 mg én gang dagligt fik den potente CYP2D6-hæmmer, paroxetin, steady state-plasmakoncentrationen af ranolazin 1.000 mg administreret to gange dagligt til gennemsnitligt at stige 1,2 gange. Det er ikke nødvendigt at justere dosis. Ved en dosis på 500 mg to gange dagligt kan samtidig administration af en potent CYP2D6-hæmmer medføre en øgning af ranolazins AUC på ca. 62 %.

##### Ranolazins indvirkning på andre lægemidler

Ranolazin er en moderat til potent P-glykoproteinhæmmer og en mild CYP3A4-hæmmer, og stoffet kan øge plasmakoncentrationen af P-glykoprotein eller CYP3A4-substrater. Fordelingen af

lægemidler, der transporteres af P-glykoprotein, til væv kan øges.

Dosisjustering af følsomme CYP3A4-substrater (f.eks. simvastatin, lovastatin) og CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus) kan være nødvendig, eftersom Ranexa kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler.

De tilgængelige data tyder på, at ranolazin er en mild CYP2D6-hæmmer. Ranexa 750 mg to gange dagligt øgede plasmakoncentrationen af metoprolol med faktor 1,8. Derfor kan eksponeringen for metoprolol eller andre CYP2D6-substrater (f.eks. propafenon og flecainid eller i et mindre omfang tricykliske antidepressiva og antipsykotika) blive forøget ved samtidig administration af Ranexa, og det kan blive nødvendigt at nedjustere dosis af disse lægemidler.

Potentialet for hæmning af CYP2B6 er ikke blevet evalueret. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig administration af CYP2B6-substrater, f.eks. bupropion, efavirenz og cyclophosphamid.

Digoxin: Der er rapporteret om en stigning i plasmakoncentrationen af digoxin på gennemsnitligt 1,5 gange, når Ranexa og digoxin er blevet administreret samtidigt. Digoxin-niveauet bør derfor følges nøje efter opstart og afslutning af behandling med Ranexa.

Simvastatin: Metabolismen og simvastatinclearance er i høj grad afhængig af CYP3A4. Ranexa 1.000 mg to gange dagligt fik plasmakoncentrationen af simvastatinlacton og simvastatinsyre til at stige med cirka en faktor 2. Rhabdomyolyse er sat i forbindelse med høje simvastatindoser, og efter markedsføring af Ranexa er der observeret tilfælde af rhabdomyolyse hos patienter, der fik Ranexa og simvastatin. Simvastatindosis bør højst være 20 mg en gang dagligt hos disse patienter uanset Ranexadosis.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg to gange dagligt øgede  $C_{max}$  og AUC for atorvastatin 80 mg en gang dagligt med henholdsvis faktor 1,4 og 1,3 og ændrede  $C_{max}$  og AUC for atorvastatins metabolitter med mindre end 35 %. Hos patienter, der får Ranexa, bør det overvejes at begrænse atorvastatindosis og iværksætte passende klinisk monitorering.

Hos patienter, der får Ranexa, bør det overvejes at begrænse dosis af andre statiner, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastatin).

Tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus: Efter administration af ranolazin er der observeret øget plasmakoncentration af tacrolimus, som er et CYP3A4-substrat. Det anbefales at monitorere tacrolimuskoncentrationen i blodet ved samtidig administration af Ranexa og tacrolimus og at justere tacrolimusedosis i henhold hertil. Dette anbefales ligeledes for andre CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Lægemidler, der transporteres af organisk kationtransportør-2 (OCT2): Eksponeringen for metformin i plasma (1000 mg to gange dagligt) steg med henholdsvis faktor 1,4 og 1,8 hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, når det blev administreret sammen med henholdsvis RANEXA 500 mg og 1000 mg to gange dagligt. Eksponeringen for andre OCT2-substrater inklusive, men ikke begrænset til, pindolol og vareniclin, kan blive påvirket tilsvarende.

Der er en teoretisk risiko for, at behandling med ranolazin samtidig med andre lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, kan medføre en farmakodynamisk interaktion og øge risikoen for ventrikulære arytmier. Eksempler på sådanne lægemidler omfatter visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol og mizolastin), visse antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid og procainamid), erythromycin og tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, doxepin og amitriptylin).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet: Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ranolazin til gravide kvinder. Dyreforsøg viser embryotoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Ranexa bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning: Det vides ikke, om ranolazin udskilles i human brystmælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter viser, at ranolazin udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Ranexa bør ikke anvendes af ammende kvinder.

Fertilitet: Reproduktionsstudier hos dyr indikerede ikke skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om ranolazin påvirker human fertilitet.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen af Ranexa på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ranexa kan medføre svimmelhed, sløret syn, diplopi, konfusion, koordinationsforstyrrelser og hallucinationer (se pkt. 4.8), og det kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger hos patienter, der behandles med Ranexa, er normalt milde til moderate og optræder ofte i de første to uger af behandlingen. De blev indberettet i løbet af det kliniske fase 3-udviklingsprogram, der omfattede 1.030 patienter med kronisk angina pectoris, der blev behandlet med Ranexa.

De bivirkninger, der blev vurderet til i hvert fald muligvis at være relateret til behandlingen, er kategoriseret nedenfor efter kropssystem, organklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

##### Metabolisme og ernæring

*Ikke almindelig:* anoreksi, nedsat appetit, dehydrering.

*Sjælden:* hyponatriæmi.

##### Psyriske forstyrrelser

*Ikke almindelig:* angst, søvnløshed, konfusion, hallucinationer.

*Sjælden:* desorientering.

##### Nervesystemet

*Almindelig:* svimmelhed, hovedpine.

*Ikke almindelig:* letargi, synkope, hypæstesi, døsigheid, tremor, postural svimmelhed, paræstesi.

*Sjælden:* amnesi, nedsat bevidsthedsniveau, bevidsthedstab, koordinationsforstyrrelser, gangforstyrrelser, parosmi.

*Ikke kendt:* myoklonus

##### Øjne

*Ikke almindelig:* sløret syn, synsforstyrrelse, diplopi.

##### Øre og labyrint

*Ikke almindelig:* vertigo, tinnitus.

*Sjælden:* nedsat hørelse.

##### Vaskulære sygdomme

*Ikke almindelig:* hedsur, hypotension.

*Sjælden:* perifer kuldefølelse, ortostatisk hypotension.

##### Luftveje, thorax og mediastinum

*Ikke almindelig:* dyspnø, hoste, epistaxis.

*Sjælden:* sammensnøring af strube.

#### Mave-tarm-kanalen

*Almindelig:* forstoppelse, opkastning, kvalme.

*Ikke almindelig:* mavesmerter, tør mund, dyspepsi, flatulens, mavekneb.

*Sjælden:* pankreatitis, erosiv duodenitis, oral hypæstesi.

#### Hud og subkutane væv

*Ikke almindelig:* pruritus, hyperhidrosis.

*Sjælden:* angioødem, allergisk dermatitis, urticaria, koldsved, udslæt.

#### Knogler, led, muskler og bindevæv

*Ikke almindelig:* smerter i ekstremiteterne, muskelkramper, ledhævelse, muskelsvaghed.

#### Nyrer og urinveje

*Ikke almindelig:* dysuri, hæmaturi, kromaturi.

*Sjælden:* akut nyresvigt, urinretention.

#### Det reproduktive system og mammae

*Sjælden:* erektil dysfunktion.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig:* asteni.

*Ikke almindelig:* udmattelse, perifere ødemer.

#### Undersøgelser

*Ikke almindelig:* forhøjet kreatinin, forhøjet carbamid, forlænget QT-korrigeret interval, forhøjet trombocyt- eller leukocytal, væggtab.

*Sjælden:* forhøjede leverenzymtal.

Bivirkningsprofilen var overvejende den samme i MERLIN-TIMI 36-forsøget. Under dette langtidsforsøg blev der også indberettet akut nyresvigt med en incidens på mindre end 1 % hos patienter, der fik placebo eller ranolazin. Det blev bekræftet gennem evalueringer af patienter, der formodes at have en større risiko for bivirkninger, hvis de behandles med andre lægemidler mod angina pectoris, f.eks. patienter med diabetes, klasse I- og II-hjertesvigt eller obstruktive luftvejslidelser, at disse lidelser ikke var forbundet med klinisk relevante stigninger i bivirkningsincidensen.

Der blev set flere tilfælde med bivirkninger blandt patienter, der blev behandlet med ranolazin i RIVER-PCI forsøget (se pkt. 5.1), hvor patienter med ufuldstændig revaskularisering efter PCI fik op til 1000 mg ranolazin to gange dagligt eller placebo i ca. 70 uger. Der blev i dette studie indberettet flere tilfælde af kronisk hjerteinsufficiens i den gruppe, der fik ranolazin (2,2 % dvs. 1,0 % for placebo). Transitorisk iskæmisk anfald forekom oftere hos patienter, der blev behandlet med 1000 mg ranolazin to gange dagligt sammenlignet med placebo (hhv. 1,0 % vs. 0,2 %). Antal tilfælde af apopleksi er sammenligneligt for forskellige behandlingsgrupper (ranolazin 1,7 % vs. placebo 1,5 %).

Ældre og patienter med nedsat nyrefunktion eller lav vægt: Generelt optrådte bivirkningerne hyppigere blandt ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion, men bivirkningerne var de samme i disse undergrupper som dem, der ses i den almindelige befolkning. Blandt de hyppigst forekommende bivirkninger (korrigeret for placebo) optrådte følgende hyppigere ved behandling med Ranexa hos ældre ( $\geq 75$  år) end hos yngre patienter ( $< 75$  år): forstoppelse (8 % mod 5 %), kvalme (6 % mod 3 %), hypotension (5 % mod 1 %) og opkastning (4 % mod 1 %).

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på  $\geq 30$ –80 ml/min) sammenlignet med dem, der havde normal nyrefunktion (kreatininclearance  $> 80$  ml/min), var de hyppigst indberettede bivirkninger korrigeret for placebo: forstoppelse (8 % mod 4 %), svimmelhed (7 % mod 5 %) og kvalme (4 % mod 2 %).

Generelt var typen og hyppigheden af bivirkninger rapporteret hos patienter med en lav kropsvægt ( $\leq 60$  kg) de samme som hos dem med en højere vægt ( $> 60$  kg), men korregeret for placebo var hyppigheden af følgende almindelige bivirkninger højere i gruppen af patienter med lav kropsvægt end hos de øvrige patienter: kvalme (14 % mod 2 %), opkastning (6 % mod 1 %) og hypotension (4 % mod 2 %).

Laboratoriefund: Små, klinisk ubetydelige, reversible forhøjelser i serumkreatininniveauet er observeret hos raske forsøgspersoner og patienter, der er behandlet med Ranexa. Der blev ikke konstateret nogen renal toksicitet i forbindelse med disse fund. I en undersøgelse af nyrefunktionen hos raske frivillige forsøgspersoner blev der konstateret en reduktion af kreatininclearance uden ændring af den glomerulære filtrationshastighed svarende til hæmningen af kreatininudskillelse gennem nyretubuli.

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### **4.9 Overdosering**

I et tolerabilitetsforsøg med en høj oral dosis hos patienter med angina pectoris sås der en dosisafhængig stigning i hyppigheden af svimmelhed, kvalme og opkastning. Ud over disse bivirkninger observeredes der diplopi, letargi og synkope i et forsøg med en intravenøs overdosis hos raske frivillige forsøgspersoner. I tilfælde af overdosis bør patienten følges nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

Ca. 62 % af ranolazin bindes til plasmaproteiner, og derfor er det sandsynligvis ikke muligt at opnå fuldstændig clearance ved hæmodialyse.

Efter markedsføringen har der været indberetninger om bevidst indtagelse af en overdosis Ranexa enten alene eller sammen med andre lægemidler med dødeligt udfald.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hjertemidler, ATC-kode: C01EB18

Virkningsmekanisme: Ranolazins virkningsmekanisme er overvejende ukendt. Ranolazin kan have nogen antianginøs virkning gennem hæmning af den sene natriumstrøm i hjerteceller. Dermed reduceres den intracellulære natriumakkumulation og som følge heraf falder det intracellulære calcium-overload. Ranolazin menes at reducere disse intracellulære ion-ubalancer ved iskæmi qua dets evne til at reducere den sene natriumstrøm. Reduktionen i cellulært calcium-overload forventes at forbedre den myokardielle relaksation og derigennem mindske den venstre ventrikels diastoliske dysfunktion. Den kliniske påvisning af ranolazins hæmning af den sene natriumstrøm er fundet ved en signifikant forkortelse af QTc-intervallet og en forbedring af den diastoliske relaksation i et åbent forsøg med 5 patienter med langt QT-syndrom (LQT3 med SCN5A  $\Delta$ KPQ-genmutationen).

Denne virkning afhænger ikke af ændringer i hjerterefrekvens, blodtryk eller vasodilatation.

#### Farmakodynamisk virkning

Hæmodynamisk virkning: Der blev i kontrollerede forsøg observeret minimale fald i den gennemsnitlige hjerterefrekvens ( $< 2$  slag pr. minut) og det gennemsnitlige systoliske blodtryk ( $< 3$  mm Hg) hos patienter, der blev behandlet med ranolazin enten alene eller i kombination med andre antianginøse lægemidler.

Elektrokardiografisk virkning: Der er observeret dosis- og plasmakoncentrationsrelaterede stigninger i QTc-intervallet (ca. 6 msek. ved 1.000 mg to gange dagligt), reduktion af T-takkens amplitude og i nogle tilfælde difasiske T-takker hos patienter i behandling med Ranexa. Disse virkninger af ranolazin på overflade-EKG'et formodes at være fremkaldt af hæmningen af den hurtigt korrigerende kaliumstrøm, hvilket forlænger det ventrikulære aktionspotentiale, og af hæmningen af den sene natriumstrøm, der forkorter det ventrikulære aktionspotentiale. I en populationsanalyse af kombinerede data fra 1.308 patienter og raske frivillige forsøgspersoner påvistes en gennemsnitlig stigning i QTc fra baseline på 2,4 msek. pr. 1.000 ng/ml plasmakoncentration af ranolazin. Denne værdi stemmer overens med data fra afgørende kliniske forsøg, hvor der sås en gennemsnitlig ændring fra baseline af QTcF (Fridericias korrektion) efter doser på 500 og 750 mg to gange dagligt på henholdsvis 1,9 og 4,9 msek. Hædningskoefficienten er højere hos patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion.

I et stort forsøg (MERLIN-TIMI 36), hvori 6.560 patienter med ustabil angina pectoris/NSTEMI-AKS deltog, var der ingen forskel mellem Ranexa og placebo med hensyn til mortalitetsrisiko uanset årsag (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), pludselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppigheden af symptomatiske dokumenterede arytmier (3,0 % mod 3,1 %).

Der blev ikke observeret nogen pro-arytmisk virkning hos 3.162 patienter, der blev behandlet med Ranexa, baseret på 7-dages-Holter-monitorering i MERLIN-TIMI 36-forsøget. Der var en signifikant lavere forekomst af arytmier hos patienter i behandling med Ranexa (80 %) sammenlignet med placebo (87 %), herunder ventrikulær takykardi  $\geq 8$  slag (5 % mod 8 %).

Klinisk virkning og sikkerhed: Det er i kliniske forsøg påvist, at Ranexa er effektivt og sikkert til behandling af patienter med kronisk angina pectoris enten som monoterapi, eller når behandling med andre lægemidler mod angina pectoris ikke har været helt optimal.

I det afgørende CARISA-forsøg blev Ranexa givet sammen med atenolol 50 mg én gang dagligt, amlodipin 5 mg én gang dagligt eller diltiazem 180 mg én gang dagligt. 823 patienter (heraf 23 % kvinder) blev randomiseret til 12 ugers behandling med Ranexa 750 mg to gange dagligt, 1.000 mg to gange dagligt eller placebo. Ranexa havde en større virkning end placebo med hensyn til at forlænge arbejdsvarighed ved dalværdi efter 12 uger ved begge undersøgte doser, når stoffet blev anvendt som tillægsbehandling. Der var imidlertid ingen forskel i arbejdsvarighed mellem de to doser (24 sekunder sammenlignet med placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa medførte signifikante fald i antallet af angina-anfald pr. uge og i forbruget af korttidsvirkende nitroglycerin sammenlignet med placebo. Forsøgspersonerne udviklede ikke tolerance over for ranolazin i løbet af behandlingen, og der blev ikke observeret nogen rebound-stigning i angina-anfald efter pludselig seponering. Forbedringen i arbejdsvarighed hos kvinder var ca. 33 % af forbedringen for mænds vedkommende ved en dosis på 1.000 mg to gange dagligt. Reduktionen i hyppigheden af angina-anfald og nitroglycerin-forbruget var dog ens for både kvinder og mænd. I betragtning af de dosisafhængige bivirkninger og samme virkning ved 750 mg og 1.000 mg administreret to gange dagligt anbefales en maksimal dosis på 750 mg to gange dagligt.

I et andet forsøg, ERICA, blev Ranexa givet sammen med amlodipin 10 mg én gang dagligt (den maksimale godkendte dosis). 565 patienter blev randomiseret til behandling med en startdosis Ranexa 500 mg to gange dagligt eller placebo i 1 uge efterfulgt af 6 uger med Ranexa 1.000 mg to gange dagligt eller placebo i tillæg til samtidig behandling med amlodipin 10 mg én gang dagligt. Derudover behandlede 45 % af forsøgspopulationen med langtidsvirkende nitrater. Ranexa medførte signifikante fald i antallet af angina-anfald pr. uge ( $p = 0,028$ ) og i forbruget af hurtigvirkende nitroglycerin ( $p = 0,014$ ) sammenlignet med placebo. Såvel det gennemsnitlige antal angina-anfald som forbruget af nitroglycerin-tabletter faldt med ca. ét anfald/én tablet pr. uge.

I det primære doseringsforsøg, MARISA, blev ranolazin anvendt som monoterapi. 191 patienter blev randomiseret til behandling med Ranexa 500 mg to gange dagligt, 1.000 mg to gange dagligt, 1.500 mg to gange dagligt og matchende placebo, alle i 1 uge i et overkrydsningsdesign. Ranexa var

signifikant bedre end placebo til at forlænge arbejdsvarigheden, tid til angina-anfald og tid til 1 mm-ST-segment-depression ved alle undersøgte doser med et observeret dosis-respons-forhold. Forbedringen i arbejdsvarighed var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ved alle tre doser ranolazin fra 24 sekunder ved 500 mg administreret to gange dagligt til 46 sekunder ved 1.500 mg administreret to gange dagligt, og der blev dermed påvist et dosisrelateret respons. I dette forsøg var arbejdsvarigheden længst hos 1.500 mg-gruppen, men der blev konstateret en uforholdsmæssig stigning i bivirkninger, og 1.500 mg-dosen blev derfor ikke undersøgt yderligere.

I et stort forsøg (MERLIN-TIMI 36) med 6.560 patienter med UA/NSTEMI-AKS var der ingen forskel i mortalitetsrisikoen uanset årsag (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), pludselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppigheden af symptomatiske dokumenterede arytmier (3,0 % mod 3,1 %) mellem Ranexa og placebo, når de blev føjet til den medicinske standardbehandling, herunder betablokkere, calciumkanalblokkere, nitrater, trombocytffunktionshæmmere, lipidsænkende lægemidler og ACE-hæmmere. Ca. halvdelen af patienterne i MERLIN-TIMI 36 havde en anamnese med angina. Resultaterne viste, at arbejdsvarigheden var 31 sekunder længere hos ranolazin-patienterne sammenlignet med placebo-patienterne ( $p = 0,002$ ). I spørgeskemaet Seattle Angina Questionnaire sås signifikant virkning på flere niveauer, herunder hyppigheden af angina ( $p < 0,001$ ) sammenlignet med placebobehandlede patienter.

Kun en mindre del ikke-kaufasiere var inkluderet i de kontrollerede kliniske forsøg, og der kan derfor ikke drages nogen konklusion om virkningen og sikkerheden hos ikke-kaufasiere.

I et fase 3, dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesbaseret forsøg (RIVER-PCI) omfattende 2604 patienter i alderen  $\geq 18$  år med kronisk angina og ufuldstændig revaskularisering efter perkutan koronar intervention (PCI) blev patienterne optitreret til 1000 mg to gange dagligt (en dosis, der ikke er godkendt i det gældende produktresumé). Der forekom ingen signifikant forskel i det sammensatte primære endepunkt (tid til første forekomst af iskæmielateret revaskularisering eller iskæmielateret indlæggelse uden revaskularisering) i den gruppe, der fik ranolazin (26,2 %), sammenlignet med placebogruppen (28,3 %), hazard ratio 0,95, 95 % CI 0,82-1,10  $p = 0,48$ . Risikoen for mortalitet uanset årsag, hjerte-karrelaterede dødsfald eller alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) samt indlæggelse som følge af hjerteinsufficiens er sammenlignelig for forskellige behandlingsgrupper i den samlede population. Der blev dog indberettet flere tilfælde af alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) for patienter  $\geq 75$  år, der blev behandlet med ranolazin sammenlignet med placebo (hhv. 17,0 % vs. 11,3 %). Der var desuden en numerisk stigning i antallet af dødsfald uanset årsag for patienter  $\geq 75$  år (9,2 % vs. 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den maksimale plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) efter oral administration af Ranexa ses som regel efter 2 til 6 timer. Steady state opnås generelt inden for 3 dage ved to daglige doser.

**Absorption:** Ranolazins gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed efter oral administration af ranolazin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse var 35–50 % med store interindividuelle forskelle. Eksponering for Ranexa øges mere end proportionalt med dosis. Steady state-AUC steg 2,5–3 gange, da dosis blev øget fra 500 mg til 1.000 mg to gange dagligt. I et farmakokinetisk forsøg med raske frivillige forsøgspersoner var steady state  $C_{\max}$  i gennemsnit ca. 1.770 ng/ml (SD 1.040), og steady state  $AUC_{0-12}$  var i gennemsnit 13.700 ng x timer/ml (SD 8.290) efter en dosis på 500 mg to gange dagligt. Indtagelse af mad har ingen indvirkning på hastigheden og omfanget af absorptionen af ranolazin.

**Fordeling:** Ca. 62 % af ranolazin er bundet til plasmaproteiner, især til alfa-1-syre-glykoprotein og svagt til albumin. Det gennemsnitlige steady state-fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ) er ca. 180 l.

**Elimination:** Ranolazin elimineres primært ved metabolisme. Mindre end 5 % af dosis udskilles uforandret i urin og fæces. Efter oral administration af en enkelt dosis på 500 mg [ $^{14}$ C]-ranolazin til raske forsøgspersoner blev 73 % af radioaktiviteten udskilt i urin og 25 % i fæces.

Ranolazinclearance er dosisafhængig og falder med stigende doser. Halveringstiden er ca. 2–3 timer efter intravenøs administration. Den terminale halveringstid ved steady state efter oral administration af ranolazin er ca. 7 timer, da eliminationen begrænses af absorptions hastigheden.

Biotransformation: Ranolazin gennemgår en hurtig og omfattende metabolisme. Hos raske yngre voksne stod ranolazin for ca. 13 % af radioaktiviteten i plasma efter en enkelt, oral dosis på 500 mg [<sup>14</sup>C]-ranolazin. Et stort antal metabolitter er blevet identificeret i humant plasma (47 metabolitter), urin (> 100 metabolitter) og fæces (25 metabolitter). Der er identificeret 14 primære reaktionsmekanismer, hvoraf O-demethylering og N-dealkylering er de vigtigste. *In vitro*-forsøg med humane levermikrosomer tyder på, at ranolazin primært metaboliseres gennem CYP3A4, men også gennem CYP2D6. Ved en dosis på 500 mg to gange dagligt havde forsøgspersoner med manglende CYP2D6-aktivitet (de såkaldte *poor metabolisers*) 62 % højere AUC end forsøgspersoner med CYP2D6-metaboliseringskapacitet (de såkaldte *extensive metabolisers*). Den tilsvarende forskel ved en dosis på 1.000 mg to gange dagligt var 25 %.

### Særlige populationer

I en farmakokinetisk populationsundersøgelse af 928 patienter med angina pectoris og raske forsøgspersoner vurderedes indflydelsen af forskellige faktorer på ranolazins farmakokinetik.

Køn: Kønnen havde ingen klinisk relevant indvirkning på de farmakokinetiske parametre.

Ældre patienter: Alder alene havde ingen klinisk relevant indvirkning på de farmakokinetiske parametre. Ældre kan imidlertid have en øget eksponering for ranolazin på grund af aldersrelateret nedsat nyrefunktion.

Kropsvægt: Eksponeringen hos forsøgspersoner med en kropsvægt på 40 kg vurderedes at være ca. 1,4 gange højere end hos forsøgspersoner med en kropsvægt på 70 kg.

Kronisk hjerteinsufficiens: Patienter med kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) vurderedes at have en 1,3 gange højere plasmakonzentration.

Nedsat nyrefunktion: I en undersøgelse af nyrefunktionens indvirkning på ranolazins farmakokinetik, var ranolazins AUC gennemsnitligt 1,7 til 2 gange højere hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Der var en stor interindividuel forskel i AUC hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. AUC for metabolitterne steg med nedsat nyrefunktion. AUC for én farmakologisk aktiv ranolazin-metabolit var 5 gange højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev det skønnet, at ranolazineksponering hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 40 ml/min) steg 1,2 gange. Hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min) skønnedes det, at ranolazineksponeringen steg 1,3–1,8 gange.

Indvirkningen af dialyse på ranolazins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Nedsat leverfunktion: Ranolazins farmakokinetik er blevet evalueret hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. AUC for ranolazin var uforandret hos patienter med let nedsat leverfunktion, men steg 1,8 gange hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. QT-forlængelse var mere udtalt hos disse patienter.

Pædiatrisk population: Ranolazins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt i den pædiatriske population (< 18 år).

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Bivirkninger, der ikke blev set i de kliniske forsøg, men i dyreforsøg ved doser svarende til den kliniske eksponering, var som følger: Ranolazin blev forbundet med kramper og øget mortalitet hos rotter og hunde ved plasmakoncentrationer, der var ca. 3 gange højere end ved den foreslåede maksimale kliniske dosis.

Forsøg med kronisk toksicitet hos rotter tydede på, at behandlingen var forbundet med binyreforandringer ved en eksponering, der var en lille smule højere end den, der fandtes hos patienterne. Denne virkning er forbundet med en øget koncentration af plasmakolesterol. Der er ikke fundet lignende forandringer i mennesker. Der blev ikke konstateret nogen virkning på binyrebarkaksen for menneskers vedkommende.

I karcinogenicitetsforsøg over lang tid med ranolazindoser på op til 50 mg/kg/dag (150 mg/m<sup>2</sup>/dag) hos mus og 150 mg/kg/dag (900 mg/m<sup>2</sup>/dag) hos rotter sås der ingen relevant stigning i forekomsten af tumor uanset type. Disse doser svarer til hhv. 0,1 og 0,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis på 2 g baseret på mg/m<sup>2</sup> og er den maksimalt tolererede dosis hos disse arter.

Hos han- og hunrotter havde oral administration af ranolazin, der resulterede i eksponeringer (AUC) henholdsvis 3,6 og 6,6 gange højere end forventet hos mennesker, ikke nogen effekt på fertiliteten.

Der er gennemført embryo-/fötotoksicitetsstudier med rotter og kaniner: Der blev ikke bemærket nogen effekt hos kaninfostre, hvis mødre havde været eksponeret for niveauer (AUC) af plasmakoncentrationer for ranolazin svarende til de forventede niveauer for mennesker. Hos rotter blev der ikke bemærket nogen effekt hos fostre, når mødre blev eksponeret for dobbelt så store niveauer (AUC) som forventet for mennesker, hvorimod der blev observeret lavere føtal vægt og nedsat ossificering, hvis mødrenes eksponering var 7,5 gange så stor som den, der blev opnået hos mennesker. Ungernes postnatale mortalitet blev ikke registreret, når eksponeringen for diegivende mødre var 1,3 gange højere end forventet hos mennesker, hvorimod der ved en 3 gange så stor eksponering blev registreret postnatal mortalitet samtidigt med bevis på udskillelse af ranolazin i mælken hos rotter. Der blev ikke observeret bivirkninger hos nyfødte rotter ved eksponeringsniveauer svarende til dem, der er observeret hos mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Hjælpestoffer for alle ranolazin-depottabletter:

Carnaubavoks  
Hypromellose  
Magnesiumstearat  
Methacrylsyre-ethylacrylatcopolymer (1:1)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumhydroxid  
Titaniumdioxid

#### Øvrige hjælpestoffer i 375 mg-tabletter:

MakrogolPolysorbat 80  
Blå 2/Indigocarmin aluminium lake (E 132)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 5 år  
Flaske: 4 år

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/aluminium-blister med 15 eller 20 tabletter pr. blisterkort. Hver æske indeholder 2, 3 eller 5 blisterkort (30, 60 eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaske med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/462/001 60 tabletter i blisterpakning

EU/1/08/462/002 60 tabletter i flaske

EU/1/08/462/007 30 tabletter i blisterpakning

EU/1/08/462/008 100 tabletter i blisterpakning

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE / FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. juli 2008

Dato for sidste fornyelse: 6. marts 2013

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ranexa 500 mg-depottabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mg ranolazin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottablet

Lys orange, oval tablet præget med 500 på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Ranexa er indiceret som supplement til symptomatisk behandling af stabil angina pectoris hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, eller som ikke tåler førstevalgsbehandling (såsom betablokkere og/eller calciumantagonister).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Ranexa fås som depottabletter med 375 mg, 500 mg og 750 mg.

Voksne: Den anbefalede startdosis Ranexa er 375 mg to gange dagligt. Efter 2–4 uger bør dosis titreres til 500 mg to gange dagligt, og afhængigt af patientens respons kan der titreres op til en anbefalet maksimal dosis på 750 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1).

Hvis en patient oplever behandlingsrelaterede bivirkninger, f.eks. svimmelhed, kvalme eller opkastning, kan en nedtitrering af Ranexa til 500 mg eller 375 mg to gange dagligt være nødvendig. Hvis symptomerne ikke forsvinder efter dosisreduktion, bør behandlingen seponeres.

Samtidig behandling med CYP3A4- og P-glykoproteinhæmmere: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter i behandling med moderate CYP3A4-hæmmere, f.eks. diltiazem, fluconazol og erythromycin, eller P-glykoproteinhæmmere, f.eks. verapamil og ciclosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsat nyrefunktion: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2). Ranexa er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat leverfunktion: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Ranexa er kontraindiceret hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Ældre: Dosistitrering hos ældre patienter skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4). Ældre kan have øget eksponering for ranolazin på grund af aldersrelateret nedsat nyrefunktionen (se pkt. 5.2). Bivirkningsincidensen var højere hos ældre patienter (se pkt. 4.8).

Patienter med lav kropsvægt: Bivirkningsincidensen var højere hos patienter med en lav kropsvægt ( $\leq 60$  kg). Dosistitrering hos patienter med lav kropsvægt skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF): Dosistitrering hos patienter med moderat til svær CHF (NYHA-klasse III-IV) skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Ranexas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Indgivelsesmåde

Ranexa-tabletter bør synkes hele og må ikke knuses, brækkes eller tygges. Ranexa kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Svært nedsat nyrefunktion defineret som kreatininclearance på  $< 30$  ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin og nefazodon (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig administration af antiarytmika af klasse Ia, f.eks. quinidin, eller klasse III, f.eks. dofetilid og sotalol, amiodaron dog undtaget.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det tilrådes at være forsigtig ved ordination eller optitrering af ranolazin til patienter, hos hvem der forventes en øget eksponering:

- Samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Samtidig administration af P-glykoproteinhæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Ældre (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Patienter med lav kropsvægt, dvs.  $\leq 60$  kg (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Patienter med moderat til svært hjertesvigt, dvs. NYHA-klasse III-IV (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med en kombination af disse faktorer forventes der yderligere stigninger i eksponering. Dosisafhængige bivirkninger vil sandsynligvis forekomme. Hvis Ranexa anvendes hos patienter med en kombination af flere af disse faktorer, bør monitoreringen af bivirkninger være hyppig, dosis bør reduceres, og behandlingen bør om nødvendigt seponeres.

Risikoen for øget eksponering, der medfører bivirkninger i disse undergrupper, er højere hos patienter med manglende CYP2D6-aktivitet (de såkaldte *poor metabolisers*, PM) end hos patienter med kapacitet til at metabolisere CYP2D6 (de såkaldte *extensive metabolisers*, EM) (se pkt. 5.2). De ovennævnte forholdsregler er baseret på en CYP2D6 PM-patient og skal følges, når CYP2D6-status ikke kendes. Behovet for at følge forholdsreglerne er mindre hos patienter med CYP2D6 EM-status. Hvis patientens CYP2D6-status er blevet bestemt, f.eks. ved genotypning, eller hvis det vides fra tidligere, at patienten er EM, kan Ranexa anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter, hos hvem en kombination af flere af ovennævnte risikofaktorer gør sig gældende.

QT-forlængelse: Ranolazin blokerer  $I_{Kr}$  og forlænger QTc-intervallet på en dosisrelateret måde. En populationsanalyse af kombinerede data fra patienter og raske frivillige forsøgspersoner påviste, at hældningskoefficienten for plasmakonzentration/QTc-forholdet vurderedes at være 2,4 millisekund pr.

1.000 ng/ml, hvilket ca. svarer til en stigning på 2 til 7 millisekunder i plasmakonzentrationsområdet for ranolazin 500 til 1.000 mg administreret to gange dagligt. Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter med anamnestisk langt QT-syndrom (medfødt eller i familien), patienter med kendt erhvervet forlængelse af QT-intervallet og patienter i behandling med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet (se også pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler: Samtidig administration af CYP3A4-induktorer forventes at føre til manglende virkning. Ranexa bør ikke anvendes hos patienter, der er i behandling med CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og prikbladet perikon (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion: Nyrefunktionen mindskes med alderen, og det er derfor vigtigt at kontrollere nyrefunktionen regelmæssigt under behandling med ranolazin (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. depottablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### Andre lægemidlers indvirkning på ranolazin

CYP3A4- eller P-glykoproteinhæmmere: Ranolazin er et substrat for cytokrom CYP3A4. CYP3A4-hæmmere øger plasmakonzentrationen af ranolazin. Incidensen af dosisrelaterede bivirkninger, f.eks. kvalme og svimmelhed, kan også stige med øget plasmakonzentration. Samtidig behandling med ketoconazol 200 mg to gange dagligt fik ranolazins AUC til at stige 3,0-3,9 gange under ranolazinbehandling. Samtidig administration af ranolazin og potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin og nefazodon, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Grapefrugtjuice er også en potent CYP3A4-hæmmer.

Diltiazem (180 til 360 mg én gang dagligt), der er en moderat potent CYP3A4-hæmmer, fremkalder dosisafhængige stigninger i de gennemsnitlige steady state-konzentrationer af ranolazin på 1,5 til 2,4 gange. Der anbefales at udvise forsigtighed ved dosistitrering af Ranexa hos patienter, der er i behandling med diltiazem og andre moderat potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. erythromycin og fluconazol. Nedtitrering af Ranexa kan være nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ranolazin er et substrat for P-glykoprotein. P-glykoproteinhæmmere, f.eks. ciclosporin og verapamil, øger plasmaniveauet af ranolazin. Verapamil (120 mg tre gange dagligt) øger steady state-konzentrationen af ranolazin 2,2 gange. Der anbefales at udvise forsigtighed ved dosistitrering af Ranexa hos patienter, der er i behandling med P-glykoproteinhæmmere. Nedtitrering af Ranexa kan være nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-induktorer: Rifampicin (600 mg én gang dagligt) nedsætter steady state-konzentrationen af ranolazin med ca. 95 %. Behandling med Ranexa bør ikke initieres ved samtidig administration af CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og prikbladet perikon (se pkt. 4.4).

CYP2D6-hæmmere: Ranolazin metaboliseres delvist af CYP2D6. Derfor kan hæmmere af dette enzym få plasmakonzentrationen af ranolazin til at stige. Ved en dosis på 20 mg én gang dagligt fik den potente CYP2D6-hæmmer, paroxetin, steady state-plasmakonzentrationen af ranolazin 1.000 mg administreret to gange dagligt til gennemsnitligt at stige 1,2 gange. Det er ikke nødvendigt at justere dosis. Ved en dosis på 500 mg to gange dagligt kan samtidig administration af en potent CYP2D6-hæmmer medføre en øgning af ranolazins AUC på ca. 62 %.

##### Ranolazins indvirkning på andre lægemidler

Ranolazin er en moderat til potent P-glykoproteinhæmmer og en mild CYP3A4-hæmmer, og stoffet

kan øge plasmakoncentrationen af P-glykoprotein eller CYP3A4-substrater. Fordelingen af lægemidler, der transporteres af P-glykoprotein, til væv kan øges.

Dosisjustering af følsomme CYP3A4-substrater (f.eks. simvastatin, lovastatin) og CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus) kan være nødvendig, eftersom Ranexa kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler.

De tilgængelige data tyder på, at ranolazin er en mild CYP2D6-hæmmer. Ranexa 750 mg to gange dagligt øgede plasmakoncentrationen af metoprolol med faktor 1,8. Derfor kan eksponeringen for metoprolol eller andre CYP2D6-substrater (f.eks. propafenon og flecainid eller i et mindre omfang tricykliske antidepressiva og antipsykotika) blive forøget ved samtidig administration af Ranexa, og det kan blive nødvendigt at nedjustere dosis af disse lægemidler.

Potentialet for hæmning af CYP2B6 er ikke blevet evalueret. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig administration af CYP2B6-substrater, f.eks. bupropion, efavirenz og cyclophosphamid.

Digoxin: Der er rapporteret om en stigning i plasmakoncentrationen af digoxin på gennemsnitligt 1,5 gange, når Ranexa og digoxin er blevet administreret samtidigt. Digoxin-niveauet bør derfor følges nøje efter opstart og afslutning af behandling med Ranexa.

Simvastatin: Metabolismen og simvastatinclearance afhænger i høj grad af CYP3A4. Ranexa 1.000 mg to gange dagligt fik plasmakoncentrationen af simvastatinlacton og simvastatinsyre til at stige med faktor 2. Rabdomyolyse er sat i forbindelse med høje simvastatindoser, og efter markedsføring af Ranexa er der observeret tilfælde af rabdomyolyse hos patienter, der fik Ranexa og simvastatin. Simvastatindosis bør højst være 20 mg en gang dagligt hos disse patienter uanset Ranexadosis.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg to gange dagligt øgede C<sub>max</sub> og AUC for atorvastatin 80 mg en gang dagligt med henholdsvis faktor 1,4 og 1,3 og ændre C<sub>max</sub> og AUC for atorvastatins metabolitter med mindre end 35 %. Hos patienter, der får Ranexa, bør det overvejes at begrænse doseringen af atorvastatin, og de bør have passende klinisk monitorering.

Hos patienter, der får Ranexa, bør det overvejes at begrænses doseringen af andre statiner, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastatin).

Tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus: Efter administration af ranolazin er der observeret øget plasmakoncentration af tacrolimus, som er et CYP3A4-substrat. Det anbefales at monitorere tacrolimuskoncentrationen i blodet ved samtidig administration af Ranexa og tacrolimus og at justere tacrolimUSDosis i henhold hertil. Dette anbefales ligeledes for andre CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Lægemidler der transporteres af organisk kationtransportør-2 (OCT2): Eksponeringen for metformin i plasma (1000 mg to gange dagligt) steg med henholdsvis faktor 1,4 og 1,8 hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, når det blev administreret sammen med RANEXA 500 mg og 1000 mg to gange dagligt. Eksponeringen for andre OCT2-substrater inklusive, men ikke begrænset til, pindolol og vareniclin, kan blive påvirket tilsvarende.

Der er en teoretisk risiko for, at behandling med ranolazin samtidig med andre lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, kan medføre en farmakodynamisk interaktion og øge risikoen for ventrikulære arytmier. Eksempler på sådanne lægemidler omfatter visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol og mizolastin), visse antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid og procainamid), erythromycin og tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, doxepin og amitriptylin).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet: Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ranolazin til gravide kvinder. Dyreforsøg viser embryotoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Ranexa bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning: Det vides ikke, om ranolazin udskilles i human brystmælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter viser, at ranolazin udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Ranexa bør ikke anvendes af ammende kvinder.

Fertilitet: Reproduktionsstudier hos dyr indikerede ikke skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om ranolazin påvirker human fertilitet.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen af Ranexa på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ranexa kan medføre svimmelhed, sløret syn, diplopi, konfusion, koordinationsforstyrrelser og hallucinationer (se pkt. 4.8), og det kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger hos patienter, der behandles med Ranexa, er normalt milde til moderate og optræder ofte i de første to uger af behandlingen. De blev indberettet i løbet af det kliniske fase 3-udviklingsprogram, der omfattede 1.030 patienter med kronisk angina pectoris, der blev behandlet med Ranexa.

De bivirkninger, der blev vurderet til i hvert fald muligvis at være relateret til behandlingen, er kategoriseret nedenfor efter kropssystem, organklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjældent ( $< 1/10.000$ ).

##### Metabolisme og ernæring

*Ikke almindelig:* anoreksi, nedsat appetit, dehydrering.

*Sjældent:* hyponatriæmi.

##### Psyriske forstyrrelser

*Ikke almindelig:* angst, søvnløshed, konfusion, hallucinationer.

*Sjældent:* desorientering.

##### Nervesystemet

*Almindelig:* svimmelhed, hovedpine.

*Ikke almindelig:* letargi, synkope, hypæstesi, døsighed, tremor, postural svimmelhed, paræstesi.

*Sjældent:* amnesi, nedsat bevidsthedsniveau, bevidsthedstab, koordinationsforstyrrelser, gangforstyrrelser, parosmi.

*Ikke kendt:* myoklonus

##### Øjne

*Ikke almindelig:* sløret syn, synsforstyrrelse, diplopi.

##### Øre og labyrint

*Ikke almindelig:* vertigo, tinnitus.

*Sjældent:* nedsat hørelse.

##### Vaskulære sygdomme

*Ikke almindelig:* hedsur, hypotension.

*Sjældent:* perifer kuldefølelse, ortostatisk hypotension.

#### Luftveje, thorax og mediastinum

*Ikke almindelig:* dyspnø, hoste, epistaxis.

*Sjælden:* sammensnøring af strube.

#### Mave-tarm-kanalen

*Almindelig:* forstoppelse, opkastning, kvalme.

*Ikke almindelig:* mavesmerter, tør mund, dyspepsi, flatulens, mavekneb.

*Sjælden:* pankreatitis, erosiv duodenitis, oral hypæstesi.

#### Hud og subkutane væv

*Ikke almindelig:* pruritus, hyperhidrosis.

*Sjælden:* angioødem, allergisk dermatitis, urticaria, koldsved, udslæt.

#### Knogler, led, muskler og bindevæv

*Ikke almindelig:* smerter i ekstremiteterne, muskelkramper, ledhævelse, muskelsvaghed.

#### Nyrer og urinveje

*Ikke almindelig:* dysuri, hæmaturi, kromaturi.

*Sjælden:* akut nyresvigt, urinretention.

#### Det reproduktive system og mammae

*Sjælden:* erektil dysfunktion.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig:* asteni.

*Ikke almindelig:* udmattelse, perifere ødemer.

#### Undersøgelser

*Ikke almindelig:* forhøjet kreatinin, forhøjet carbamid, forlænget QT-korrigeret interval, forhøjet trombocyt- eller leukocyt-tal, væggtab.

*Sjælden:* forhøjede leverenzymtal.

Bivirkningsprofilen var overvejende den samme i MERLIN-TIMI 36-forsøget. Under dette langtidsforsøg blev der også indberettet akut nyresvigt med en incidens på mindre end 1 % hos patienter, der fik placebo eller ranolazin. Det blev bekræftet gennem evalueringer af patienter, der formodes at have en større risiko for bivirkninger, hvis de behandles med andre lægemidler mod angina pectoris, f.eks. patienter med diabetes, klasse I- og II-hjertesvigt eller obstruktive luftvejslidelser, at disse lidelser ikke var forbundet med klinisk relevante stigninger i bivirkningsincidensen.

Der blev set flere tilfælde med bivirkninger blandt patienter, der blev behandlet med ranolazin i RIVER-PCI forsøget (se pkt. 5.1), hvor patienter med ufuldstændig revaskularisering efter PCI fik op til 1000 mg ranolazin to gange dagligt eller placebo i ca. 70 uger. Der blev i dette studie indberettet flere tilfælde af kronisk hjerteinsufficiens i den gruppe, der fik ranolazin (2,2 % dvs. 1,0 % for placebo). Transitorisk iskæmisk anfald forekom oftere hos patienter, der blev behandlet med 1000 mg ranolazin to gange dagligt sammenlignet med placebo (hhv. 1,0 % vs. 0,2 %). Antal tilfælde af apopleksi er sammenligneligt for forskellige behandlingsgrupper (ranolazin 1,7 % vs. placebo 1,5 %).

Ældre og patienter med nedsat nyrefunktion eller lav vægt: Generelt optrådte bivirkningerne hyppigere blandt ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion, men bivirkningerne var de samme i disse undergrupper som dem, der ses i den almindelige befolkning. Blandt de hyppigst forekommende bivirkninger (korrigeret for placebo) optrådte følgende hyppigere ved behandling med Ranexa hos ældre ( $\geq 75$  år) end hos yngre patienter ( $< 75$  år): forstoppelse (8 % mod 5 %), kvalme (6 % mod 3 %), hypotension (5 % mod 1 %) og opkastning (4 % mod 1 %).

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på  $\geq 30$ –80 ml/min) sammenlignet med dem, der havde normal nyrefunktion (kreatininclearance  $> 80$  ml/min), var de

hyppigst indberettede bivirkninger korregeret for placebo: forstoppelse (8 % mod 4 %), svimmelhed (7 % mod 5 %) og kvalme (4 % mod 2 %).

Generelt var typen og hyppigheden af bivirkninger rapporteret hos patienter med en lav kropsvægt ( $\leq 60$  kg) de samme som hos dem med en højere vægt ( $> 60$  kg), men korregeret for placebo var hyppigheden af følgende almindelige bivirkninger højere i gruppen af patienter med lav kropsvægt end hos de øvrige patienter: kvalme (14 % mod 2 %), opkastning (6 % mod 1 %) og hypotension (4 % mod 2 %).

Laboratoriefund: Små, klinisk ubetydelige, reversible forhøjelser i serumkreatininniveauet er observeret hos raske forsøgspersoner og patienter, der er behandlet med Ranexa. Der blev ikke konstateret nogen renal toksicitet i forbindelse med disse fund. I en undersøgelse af nyrefunktionen hos raske frivillige forsøgspersoner blev der konstateret en reduktion af kreatininclearance uden ændring af den glomerulære filtrationshastighed svarende til hæmningen af kreatininudskillelse gennem nyretubuli.

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### **4.9 Overdosering**

I et tolerabilitetsforsøg med en høj oral dosis hos patienter med angina pectoris sås der en dosisafhængig stigning i hyppigheden af svimmelhed, kvalme og opkastning. Ud over disse bivirkninger observeredes der diplopi, letargi og synkope i et forsøg med en intravenøs overdosis hos raske frivillige forsøgspersoner. I tilfælde af overdosis bør patienten følges nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

Ca. 62 % af ranolazin bindes til plasmaproteiner, og derfor er det sandsynligvis ikke muligt at opnå fuldstændig clearance ved hæmodialyse.

Efter markedsføringen har der været indberetninger om bevidst indtagelse af en overdosis Ranexa enten alene eller sammen med andre lægemidler med dødeligt udfald.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hjertemidler, ATC-kode: C01EB18

Virkningsmekanisme: Ranolazins virkningsmekanisme er overvejende ukendt. Ranolazin kan have nogen antianginøs virkning gennem hæmning af den sene natriumstrøm i hjerteceller. Dermed reduceres den intracellulære natriumakkumulation og som følge heraf falder det intracellulære calcium-overload. Ranolazin menes at reducere disse intracellulære ion-ubalancer ved iskæmi qua dets evne til at reducere den sene natriumstrøm. Reduktionen i cellulært calcium-overload forventes at forbedre den myokardielle relaksation og derigennem mindske den venstre ventrikels diastoliske dysfunktion. Den kliniske påvisning af ranolazins hæmning af den sene natriumstrøm er fundet ved en signifikant forkortelse af QTc-intervallet og en forbedring af den diastoliske relaksation i et åbent forsøg med 5 patienter med langt QT-syndrom (LQT3 med SCN5A  $\Delta$ KPQ-genmutationen).

Denne virkning afhænger ikke af ændringer i hjertefrekvens, blodtryk eller vasodilatation.

#### Farmakodynamisk virkning

Hæmodynamisk virkning: Der blev i kontrollerede forsøg observeret minimale fald i den

gennemsnitlige hjerterefrekvens (< 2 slag pr. minut) og det gennemsnitlige systoliske blodtryk (< 3 mm Hg) hos patienter, der blev behandlet med ranolazin enten alene eller i kombination med andre antianginøse lægemidler.

Elektrokardiografisk virkning: Der er observeret dosis- og plasmakoncentrationsrelaterede stigninger i QTc-intervallet (ca. 6 msek. ved 1.000 mg to gange dagligt), reduktion af T-takkens amplitude og i nogle tilfælde difasiske T-takker hos patienter i behandling med Ranexa. Disse virkninger af ranolazin på overflade-EKG'et formodes at være fremkaldt af hæmningen af den hurtigt korrigerende kaliumstrøm, hvilket forlænger det ventrikulære aktionspotentiale, og af hæmningen af den sene natriumstrøm, der forkorter det ventrikulære aktionspotentiale. I en populationsanalyse af kombinerede data fra 1.308 patienter og raske frivillige forsøgspersoner påvistes en gennemsnitlig stigning i QTc fra baseline på 2,4 msek. pr. 1.000 ng/ml plasmakoncentration af ranolazin. Denne værdi stemmer overens med data fra afgørende kliniske forsøg, hvor der sås en gennemsnitlig ændring fra baseline af QTcF (Fridericias korrektion) efter doser på 500 og 750 mg to gange dagligt på henholdsvis 1,9 og 4,9 msek. Hædningskoefficienten er højere hos patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion.

I et stort forsøg (MERLIN-TIMI 36), hvori 6.560 patienter med ustabil angina pectoris/NSTEMI-AKS deltog, var der ingen forskel mellem Ranexa og placebo med hensyn til mortalitetsrisiko uanset årsag (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), pludselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppigheden af symptomatiske dokumenterede arytmier (3,0 % mod 3,1 %).

Der blev ikke observeret nogen pro-arytmisk virkning hos 3.162 patienter, der blev behandlet med Ranexa, baseret på 7-dages-Holter-monitorering i MERLIN-TIMI 36-forsøget. Der var en signifikant lavere forekomst af arytmier hos patienter i behandling med Ranexa (80 %) sammenlignet med placebo (87 %), herunder ventrikulær takykardi  $\geq 8$  slag (5 % mod 8 %).

Klinisk virkning og sikkerhed: Det er i kliniske forsøg påvist, at Ranexa er effektivt og sikkert til behandling af patienter med kronisk angina pectoris enten som monoterapi, eller når behandling med andre lægemidler mod angina pectoris ikke har været helt optimal.

I det afgørende CARISA-forsøg blev Ranexa givet sammen med atenolol 50 mg én gang dagligt, amlodipin 5 mg én gang dagligt eller diltiazem 180 mg én gang dagligt. 823 patienter (heraf 23 % kvinder) blev randomiseret til 12 ugers behandling med Ranexa 750 mg to gange dagligt, 1.000 mg to gange dagligt eller placebo. Ranexa havde en større virkning end placebo med hensyn til at forlænge arbejdsvarighed ved dalværdi efter 12 uger ved begge undersøgte doser, når stoffet blev anvendt som tillægsbehandling. Der var imidlertid ingen forskel i arbejdsvarighed mellem de to doser (24 sekunder sammenlignet med placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa medførte signifikante fald i antallet af angina-anfald pr. uge og i forbruget af korttidsvirkende nitroglycerin sammenlignet med placebo. Forsøgspersonerne udviklede ikke tolerance over for ranolazin i løbet af behandlingen, og der blev ikke observeret nogen rebound-stigning i angina-anfald efter pludselig seponering. Forbedringen i arbejdsvarighed hos kvinder var ca. 33 % af forbedringen for mænds vedkommende ved en dosis på 1.000 mg to gange dagligt. Reduktionen i hyppigheden af angina-anfald og nitroglycerin-forbruget var dog ens for både kvinder og mænd. I betragtning af de dosisafhængige bivirkninger og samme virkning ved 750 mg og 1.000 mg administreret to gange dagligt anbefales en maksimal dosis på 750 mg to gange dagligt.

I et andet forsøg, ERICA, blev Ranexa givet sammen med amlodipin 10 mg én gang dagligt (den maksimale godkendte dosis). 565 patienter blev randomiseret til behandling med en startdosis Ranexa 500 mg to gange dagligt eller placebo i 1 uge efterfulgt af 6 uger med Ranexa 1.000 mg to gange dagligt eller placebo i tillæg til samtidig behandling med amlodipin 10 mg én gang dagligt. Derudover behandlede 45 % af forsøgspopulationen med langtidsvirkende nitrater. Ranexa medførte signifikante fald i antallet af angina-anfald pr. uge ( $p = 0,028$ ) og i forbruget af hurtigvirkende nitroglycerin ( $p = 0,014$ ) sammenlignet med placebo. Såvel det gennemsnitlige antal angina-anfald som forbruget af nitroglycerin-tabletter faldt med ca. ét anfald/én tablet pr. uge.

I det primære doseringsforsøg, MARISA, blev ranolazin anvendt som monoterapi. 191 patienter blev randomiseret til behandling med Ranexa 500 mg to gange dagligt, 1.000 mg to gange dagligt, 1.500 mg to gange dagligt og matchende placebo, alle i 1 uge i et overkrydsningsdesign. Ranexa var signifikant bedre end placebo til at forlænge arbejdsvarigheden, tid til angina-anfald og tid til 1 mm-ST-segment-depression ved alle undersøgte doser med et observeret dosis-respons-forhold. Forbedringen i arbejdsvarighed var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ved alle tre doser ranolazin fra 24 sekunder ved 500 mg administreret to gange dagligt til 46 sekunder ved 1.500 mg administreret to gange dagligt, og der blev dermed påvist et dosisrelateret respons. I dette forsøg var arbejdsvarigheden længst hos 1.500 mg-gruppen, men der blev konstateret en uforholdsmæssig stigning i bivirkninger, og 1.500 mg-dosen blev derfor ikke undersøgt yderligere.

I et stort forsøg (MERLIN-TIMI 36) med 6.560 patienter med UA/NSTEMI-AKS var der ingen forskel i mortalitetsrisikoen uanset årsag (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), pludselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppigheden af symptomatiske dokumenterede arytmier (3,0 % mod 3,1 %) mellem Ranexa og placebo, når de blev føjet til den medicinske standardbehandling, herunder betablokkere, calciumkanalblokkere, nitrater, trombocytfunctions hæmmere, lipidsænkende lægemidler og ACE-hæmmere. Ca. halvdelen af patienterne i MERLIN-TIMI 36 havde en anamnese med angina. Resultaterne viste, at arbejdsvarigheden var 31 sekunder længere hos ranolazin-patienterne sammenlignet med placebo-patienterne ( $p = 0,002$ ). I spørgeskemaet Seattle Angina Questionnaire sås signifikant virkning på flere niveauer, herunder hyppigheden af angina ( $p < 0,001$ ) sammenlignet med placebobehandlede patienter.

Kun en mindre del ikke-kausiere var inkluderet i de kontrollerede kliniske forsøg, og der kan derfor ikke drages nogen konklusion om virkningen og sikkerheden hos ikke-kausiere.

I et fase 3, dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesbaseret forsøg (RIVER-PCI) omfattende 2604 patienter i alderen  $\geq 18$  år med kronisk angina og ufuldstændig revaskularisering efter perkutan koronar intervention (PCI) blev patienterne optitreret til 1000 mg to gange dagligt (en dosis, der ikke er godkendt i det gældende produktresumé). Der forekom ingen signifikant forskel i det sammensatte primære endepunkt (tid til første forekomst af iskæmielateret revaskularisering eller iskæmielateret indlæggelse uden revaskularisering) i den gruppe, der fik ranolazin (26,2 %), sammenlignet med placebogruppen (28,3 %), hazard ratio 0,95, 95 % CI 0,82-1,10  $p = 0,48$ . Risikoen for mortalitet uanset årsag, hjerte-karrelaterede dødsfald eller alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) samt indlæggelse som følge af hjerteinsufficiens er sammenlignelig for forskellige behandlingsgrupper i den samlede population. Der blev dog indberettet flere tilfælde af alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) for patienter  $\geq 75$  år, der blev behandlet med ranolazin sammenlignet med placebo (hhv. 17,0 % vs. 11,3 %). Der var desuden en numerisk stigning i antallet af dødsfald uanset årsag for patienter  $\geq 75$  år (9,2 % vs. 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) efter oral administration af Ranexa ses som regel efter 2 til 6 timer. Steady state opnås generelt inden for 3 dage ved to daglige doser.

**Absorption:** Ranolazins gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed efter oral administration af ranolazin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse var 35–50 % med store interindividuelle forskelle. Eksponering for Ranexa øges mere end proportionalt med dosis. Steady state-AUC steg 2,5–3 gange, da dosis blev øget fra 500 mg til 1.000 mg to gange dagligt. I et farmakokinetisk forsøg med raske frivillige forsøgspersoner var steady state  $C_{\max}$  i gennemsnit ca. 1.770 ng/ml (SD 1.040), og steady state AUC<sub>0-12</sub> var i gennemsnit 13.700 ng x timer/ml (SD 8.290) efter en dosis på 500 mg to gange dagligt. Indtagelse af mad har ingen indvirkning på hastigheden og omfanget af absorptionen af ranolazin.

**Fordeling:** Ca. 62 % af ranolazin er bundet til plasmaproteiner, især til alfa-1-syre-glykoprotein og svagt til albumin. Det gennemsnitlige steady state-fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ) er ca. 180 l.

Elimination: Ranolazin elimineres primært ved metabolisme. Mindre end 5 % af dosis udskilles uforandret i urin og fæces. Efter oral administration af en enkelt dosis på 500 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-ranolazin til raske forsøgspersoner blev 73 % af radioaktiviteten udskilt i urin og 25 % i fæces.

Ranolazinclearance er dosisafhængig og falder med stigende doser. Halveringstiden er ca. 2–3 timer efter intravenøs administration. Den terminale halveringstid ved steady state efter oral administration af ranolazin er ca. 7 timer, da eliminationen begrænses af absorptions hastigheden.

Biotransformation: Ranolazin gennemgår en hurtig og omfattende metabolisme. Hos raske yngre voksne stod ranolazin for ca. 13 % af radioaktiviteten i plasma efter en enkelt, oral dosis på 500 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-ranolazin. Et stort antal metabolitter er blevet identificeret i humant plasma (47 metabolitter), urin (> 100 metabolitter) og fæces (25 metabolitter). Der er identificeret 14 primære reaktionsmekanismer, hvoraf O-demethylering og N-dealkylering er de vigtigste. *In vitro*-forsøg med humane levermikrosomer tyder på, at ranolazin primært metaboliseres gennem CYP3A4, men også gennem CYP2D6. Ved en dosis på 500 mg to gange dagligt havde forsøgspersoner med manglende CYP2D6-aktivitet (de såkaldte *poor metabolisers*) 62 % højere AUC end forsøgspersoner med CYP2D6-metaboliseringskapacitet (de såkaldte *extensive metabolisers*). Den tilsvarende forskel ved en dosis på 1.000 mg to gange dagligt var 25 %.

### Særlige populationer

I en farmakokinetisk populationsundersøgelse af 928 patienter med angina pectoris og raske forsøgspersoner vurderedes indflydelsen af forskellige faktorer på ranolazins farmakokinetik.

Køn: Kønnen havde ingen klinisk relevant indvirkning på de farmakokinetiske parametre.

Ældre patienter: Alder alene havde ingen klinisk relevant indvirkning på de farmakokinetiske parametre. Ældre kan imidlertid have en øget eksponering for ranolazin på grund af aldersrelateret nedsat nyrefunktion.

Kropsvægt: Eksponeringen hos forsøgspersoner med en kropsvægt på 40 kg vurderedes at være ca. 1,4 gange højere end hos forsøgspersoner med en kropsvægt på 70 kg.

Kronisk hjerteinsufficiens: Patienter med kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) vurderedes at have en 1,3 gange højere plasmakoncentration.

Nedsat nyrefunktion: I en undersøgelse af nyrefunktionens indvirkning på ranolazins farmakokinetik, var ranolazins AUC gennemsnitligt 1,7 til 2 gange højere hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Der var en stor interindividuel forskel i AUC hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. AUC for metabolitterne steg med nedsat nyrefunktion. AUC for én farmakologisk aktiv ranolazin-metabolit var 5 gange højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev det skønnet, at ranolazineksponering hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 40 ml/min) steg 1,2 gange. Hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min) skønnedes det, at ranolazineksponeringen steg 1,3–1,8 gange.

Indvirkningen af dialyse på ranolazins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Nedsat leverfunktion: Ranolazins farmakokinetik er blevet evalueret hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. AUC for ranolazin var uforandret hos patienter med let nedsat leverfunktion, men steg 1,8 gange hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. QT-forlængelse var mere udtalt hos disse patienter.

Pædiatrisk population: Ranolazins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt i den pædiatriske population (< 18 år).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Bivirkninger, der ikke blev set i de kliniske forsøg, men i dyreforsøg ved doser svarende til den kliniske eksponering, var som følger: Ranolazin blev forbundet med krampesygdom og øget mortalitet hos rotter og hunde ved plasmakoncentrationer, der var ca. 3 gange højere end ved den foreslåede maksimale kliniske dosis.

Forsøg med kronisk toksicitet hos rotter tydede på, at behandlingen var forbundet med binyreforandringer ved en eksponering, der var en lille smule højere end den, der fandtes hos patienterne. Denne virkning er forbundet med en øget koncentration af plasmakolesterol. Der er ikke fundet lignende forandringer i mennesker. Der blev ikke konstateret nogen virkning på binyrebarkaksen for menneskers vedkommende.

I karcinogenicitetsforsøg over lang tid med ranolazindoser på op til 50 mg/kg/dag (150 mg/m<sup>2</sup>/dag) hos mus og 150 mg/kg/dag (900 mg/m<sup>2</sup>/dag) hos rotter sås der ingen relevant stigning i forekomsten af tumor uanset type. Disse doser svarer til hhv. 0,1 og 0,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis på 2 g baseret på mg/m<sup>2</sup> og er den maksimalt tolererede dosis hos disse arter.

Hos han- og hunrotter havde oral administration af ranolazin, der resulterede i eksponeringer (AUC) henholdsvis 3,6 og 6,6 gange højere end forventet hos mennesker, ikke nogen effekt på fertiliteten.

Der er gennemført embryo-/fötotoksicitetsstudier med rotter og kaniner: Der blev ikke bemærket nogen effekt hos kaninfostre, hvis mødre havde været eksponeret for niveauer (AUC) af plasmakoncentrationer for ranolazin svarende til de forventede niveauer for mennesker. Hos rotter blev der ikke bemærket nogen effekt hos fostre, når mødrene blev eksponeret for dobbelt så store niveauer (AUC) som forventet for mennesker, hvorimod der blev observeret lavere føtal vægt og nedsat ossificering, hvis mødrenes eksponering var 7,5 gange så stor som den, der blev opnået hos mennesker. Ungernes postnatale mortalitet blev ikke registreret, når eksponeringen for diegivende mødre var 1,3 gange højere end forventet hos mennesker, hvorimod der ved en 3 gange så stor eksponering blev registreret postnatal mortalitet samtidigt med bevis på udskillelse af ranolazin i mælken hos rotter. Der blev ikke observeret bivirkninger hos nyfødte rotter ved eksponeringsniveauer svarende til dem, der er observeret hos mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Hjælpemidler for alle ranolazin-depottabletter:

Carnaubavoks  
Hyromellose  
Magnesiumstearat  
Methacrylsyre-ethylacrylatcopolymer (1:1)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumhydroxid  
Titaniumdioxid

#### Øvrige hjælpemidler i 500 mg-tabletter:

MakrogolPolyvinylalkohol, delvist hydrolyseret  
Jernoxid, gul (E172)  
Jernoxid, rød (E172)  
Talcum

### 6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 5 år

Flaske: 4 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/aluminium-blister med 15 eller 20 tabletter pr. blisterkort. Hver æske indeholder 2, 3, eller 5 blisterkort (30, 60 eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaske med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/462/003 60 tabletter i blisterpakning

EU/1/08/462/004 60 tabletter i flaske

EU/1/08/462/009 30 tabletter i blisterpakning

EU/1/08/462/010 100 tabletter i blisterpakning

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE / FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. juli 2008

Dato for sidste fornyelse: 6. marts 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ranexa 750 mg-depottabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 750 mg ranolazin.

Hjælpestoffer: Hver tablet indeholder 0,04 mg azofarvestoffet E 102 og 12,0 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet

Lysegrøn, oval tablet præget med 750 på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Ranexa er indiceret som supplement til symptomatisk behandling af stabil angina pectoris hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, eller som ikke tåler førstevalgsbehandling af angina pectoris (såsom betablokkere og/eller calciumantagonister).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Ranexa fås som depottabletter med 375 mg, 500 mg og 750 mg.

Voksne: Den anbefalede startdosis Ranexa er 375 mg to gange dagligt. Efter 2–4 uger bør dosis titreres til 500 mg to gange dagligt, og afhængigt af patientens respons kan der titreres op til en anbefalet maksimal dosis på 750 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1).

Hvis en patient oplever behandlingsrelaterede bivirkninger, f.eks. svimmelhed, kvalme eller opkastning, kan en nedtitrering af Ranexa til 500 mg eller 375 mg to gange dagligt være nødvendig. Hvis symptomerne ikke forsvinder efter dosisreduktion, bør behandlingen seponeres.

Samtidig behandling med CYP3A4- og P-glykoproteinhæmmere: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter i behandling med moderate CYP3A4-hæmmere, f.eks. diltiazem, fluconazol og erythromycin, eller P-glykoproteinhæmmere, f.eks. verapamil og ciclosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsat nyrefunktion: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2). Ranexa er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat leverfunktion: Forsigtig dosistitrering anbefales hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Ranexa er kontraindiceret hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Ældre: Dosistitrering hos ældre patienter skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4). Ældre kan have øget eksponering for ranolazin på grund af aldersrelateret nedsat nyrefunktionen (se pkt. 5.2). Bivirkningsincidensen var højere hos ældre patienter (se pkt. 4.8).

Patienter med lav kropsvægt: Bivirkningsincidensen var højere hos patienter med en lav kropsvægt ( $\leq 60$  kg). Dosistitrering hos patienter med lav kropsvægt skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF): Dosistitrering hos patienter med moderat til svær CHF (NYHA-klasse III-IV) skal gennemføres med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Ranexas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.  
Der foreligger ingen data.

#### Indgivelsesmåde

Ranexa-tabletter bør synkes hele og må ikke knuses, brækkes eller tygges. Ranexa kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Svært nedsat nyrefunktion defineret som kreatininclearance på  $< 30$  ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin og nefazodon (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig administration af antiarytmika af klasse Ia, f.eks. quinidin, eller klasse III, f.eks. dofetilid og sotalol, amiodaron dog undtaget.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det tilrådes at være forsigtig ved ordination eller optitrering af ranolazin til patienter, hos hvem der forventes en øget eksponering:

- Samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Samtidig administration af P-glykoproteinhæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Ældre (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Patienter med lav kropsvægt, dvs.  $\leq 60$  kg (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Patienter med moderat til svært hjertesvigt, dvs. NYHA-klasse III-IV (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med en kombination af disse faktorer forventes der yderligere stigninger i eksponering. Dosisafhængige bivirkninger vil sandsynligvis forekomme. Hvis Ranexa anvendes hos patienter med en kombination af flere af disse faktorer, bør monitoreringen af bivirkninger være hyppig, dosis bør reduceres, og behandlingen bør om nødvendigt seponeres.

Risikoen for øget eksponering, der medfører bivirkninger i disse undergrupper, er højere hos patienter med manglende CYP2D6-aktivitet (de såkaldte *poor metabolisers*, PM) end hos patienter med kapacitet til at metabolisere CYP2D6 (de såkaldte *extensive metabolisers*, EM) (se pkt. 5.2). De ovennævnte forholdsregler er baseret på en CYP2D6 PM-patient og skal følges, når CYP2D6-status ikke kendes. Behovet for at følge forholdsreglerne er mindre hos patienter med CYP2D6 EM-status. Hvis patientens CYP2D6-status er blevet bestemt, f.eks. ved genotypning, eller hvis det vides fra tidligere, at patienten er EM, kan Ranexa anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter, hos hvem en kombination af flere af ovennævnte risikofaktorer gør sig gældende.

QT-forlængelse: Ranolazin blokerer  $I_{Kr}$  og forlænger QTc-intervallet på en dosisrelateret måde. En populationsanalyse af kombinerede data fra patienter og raske frivillige forsøgspersoner påviste, at hældningskoefficienten for plasmakonzentration/QTc-forholdet vurderedes at være 2,4 millisekund pr.

1.000 ng/ml, hvilket ca. svarer til en stigning på 2 til 7 millisekunder i plasmakonzentrationsområdet for ranolazin 500 til 1.000 mg administreret to gange dagligt. Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter med anamnestic langt QT-syndrom (medfødt eller i familien), patienter med kendt erhvervet forlængelse af QT-intervallet og patienter i behandling med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet (se også pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler: Samtidig administration af CYP3A4-induktorer forventes at føre til manglende virkning. Ranexa bør ikke anvendes hos patienter, der er i behandling med CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og prikbladet perikon (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion: Nyrefunktionen mindskes med alderen, og det er derfor vigtigt at kontrollere nyrefunktionen regelmæssigt under behandling med ranolazin (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Laktose: Dette lægemiddel indeholder laktose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactose-intolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Azo farvestof E102: Dette lægemiddel indeholder azo farvestoffet E102, som kan medføre allergiske reaktioner.

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. depottablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### Andre lægemidlers indvirkning på ranolazin

CYP3A4- eller P-glykoproteinhæmmere: Ranolazin er et substrat for cytokrom CYP3A4. CYP3A4-hæmmere øger plasmakonzentrationen af ranolazin. Incidensen af dosisrelaterede bivirkninger, f.eks. kvalme og svimmelhed, kan også stige med øget plasmakonzentration. Samtidig behandling med ketoconazol 200 mg to gange dagligt fik ranolazins AUC til at stige 3,0-3,9 gange under ranolazinbehandling. Samtidig administration af ranolazin og potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin og nefazodon, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Grapefrugtjuice er også en potent CYP3A4-hæmmer.

Diltiazem (180 til 360 mg én gang dagligt), der er en moderat potent CYP3A4-hæmmer, fremkalder dosisafhængige stigninger i de gennemsnitlige steady state-konzentrationer af ranolazin på 1,5 til 2,4 gange. Der anbefales at udvise forsigtighed ved dosistitrering af Ranexa hos patienter, der er i behandling med diltiazem og andre moderat potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. erythromycin og fluconazol. Nedtitrering af Ranexa kan være nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ranolazin er et substrat for P-glykoprotein. P-glykoproteinhæmmere, f.eks. ciclosporin og verapamil, øger plasmaniveauet af ranolazin. Verapamil (120 mg tre gange dagligt) øger steady state-konzentrationen af ranolazin 2,2 gange. Der anbefales at udvise forsigtighed ved dosistitrering af Ranexa hos patienter, der er i behandling med P-glykoproteinhæmmere. Nedtitrering af Ranexa kan være nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-induktorer: Rifampicin (600 mg én gang dagligt) nedsætter steady state-konzentrationen af ranolazin med ca. 95 %. Behandling med Ranexa bør ikke initieres ved samtidig administration af CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og prikbladet perikon (se pkt. 4.4).

CYP2D6-hæmmere: Ranolazin metaboliseres delvist af CYP2D6. Derfor kan hæmmere af dette enzym få plasmakonzentrationen af ranolazin til at stige. Ved en dosis på 20 mg én gang dagligt fik den potente CYP2D6-hæmmer, paroxetin, steady state-plasmakonzentrationen af ranolazin 1.000 mg

administreret to gange dagligt til gennemsnitligt at stige 1,2 gange. Det er ikke nødvendigt at justere dosis. Ved en dosis på 500 mg to gange dagligt kan samtidig administration af en potent CYP2D6-hæmmer medføre en øgning af ranolazins AUC på ca. 62 %.

#### Ranolazins indvirkning på andre lægemidler

Ranolazin er en moderat til potent P-glykoproteinhæmmer og en mild CYP3A4-hæmmer, og stoffet kan øge plasmakoncentrationen af P-glykoprotein eller CYP3A4-substrater. Fordelingen af lægemidler, der transporteres af P-glykoprotein, til væv kan øges.

Dosisjustering af følsomme CYP3A4-substrater (f.eks. simvastatin, lovastatin) og CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus) kan være nødvendig, eftersom Ranexa kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler.

De tilgængelige data tyder på, at ranolazin er en mild CYP2D6-hæmmer. Ranexa 750 mg to gange dagligt øgede plasmakoncentrationen af metoprolol med faktor 1,8. Derfor kan eksponeringen for metoprolol eller andre CYP2D6-substrater (f.eks. propafenon og flecainid eller i et mindre omfang tricykliske antidepressiva og antipsykotika) blive forøget ved samtidig administration af Ranexa, og det kan blive nødvendigt at nedjustere dosis af disse lægemidler.

Potentialet for hæmning af CYP2B6 er ikke blevet evalueret. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig administration af CYP2B6-substrater, f.eks. bupropion, efavirenz og cyclophosphamid.

Digoxin: Der er rapporteret om en stigning i plasmakoncentrationen af digoxin på gennemsnitligt 1,5 gange, når Ranexa og digoxin er blevet administreret samtidigt. Digoxin-niveauet bør derfor følges nøje efter opstart og afslutning af behandling med Ranexa.

Simvastatin: Metabolismen og simvastatinclearance afhænger i høj grad af CYP3A4. Ranexa 1.000 mg to gange dagligt fik plasmakoncentrationen af simvastatinlacton og simvastatinsyre til at stige med faktor 2. Rabdomyolyse er sat i forbindelse med høje simvastatindoser, og efter markedsføring af Ranexa er der observeret tilfælde af rabdomyolyse hos patienter, der fik Ranexa og simvastatin. Simvastatindosis bør højst være 20 mg en gang dagligt hos disse patienter uanset Ranexadosis.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg to gange dagligt øgede C<sub>max</sub> og AUC for atorvastatin 80 mg en gang dagligt med henholdsvis faktor 1,4 og 1,3 og ændre C<sub>max</sub> og AUC for atorvastatins metabolitter med mindre end 35 %. Hos patienter, der får Ranexa, bør det overvejes at begrænse doseringen af atorvastatin, og de bør have passende klinisk monitorering.

Hos patienter, der får Ranexa, bør det overvejes at begrænses doseringen af andre statiner, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastatin).

Tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus: Efter administration af ranolazin er der observeret øget plasmakoncentration af tacrolimus, som er et CYP3A4-substrat. Det anbefales at monitorere tacrolimuskoncentrationen i blodet ved samtidig administration af Ranexa og tacrolimus og at justere tacrolimUSDosis i henhold hertil. Dette anbefales ligeledes for andre CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Lægemidler der transporteres af organisk kationtransportør-2 (OCT2): Eksponeringen for metformin i plasma (1000 mg to gange dagligt) steg med henholdsvis faktor 1,4 og 1,8 hos forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, når det blev administreret sammen med RANEXA 500 mg og 1000 mg to gange dagligt. Eksponeringen for andre OCT2-substrater inklusive, men ikke begrænset til, pindolol og vareniclin, kan blive påvirket tilsvarende.

Der er en teoretisk risiko for, at behandling med ranolazin samtidig med andre lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, kan medføre en farmakodynamisk interaktion og øge risikoen for ventrikulære arytmier. Eksempler på sådanne lægemidler omfatter visse antihistaminer (f.eks.

terfenadin, astemizol og mizolastin), visse antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid og procainamid), erythromycin og tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, doxepin og amitriptylin).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet: Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ranolazin til gravide kvinder. Dyreforsøg viser embryotoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Ranexa bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning: Det vides ikke, om ranolazin udskilles i human brystmælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter viser, at ranolazin udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Ranexa bør ikke anvendes af ammende kvinder.

Fertilitet: Reproduktionsstudier hos dyr indikerede ikke skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om ranolazin påvirker human fertilitet.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen af Ranexa på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ranexa kan medføre svimmelhed, sløret syn, diplopi, konfusion, koordinationsforstyrrelser og hallucinationer (se pkt. 4.8), og det kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger hos patienter, der behandles med Ranexa, er normalt milde til moderate og optræder ofte i de første to uger af behandlingen. De blev indberettet i løbet af det kliniske fase 3-udviklingsprogram, der omfattede 1.030 patienter med kronisk angina pectoris, der blev behandlet med Ranexa.

De bivirkninger, der blev vurderet til i hvert fald muligvis at være relateret til behandlingen, er kategoriseret nedenfor efter kropssystem, organklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældn ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjældn ( $< 1/10.000$ ).

##### Metabolisme og ernæring

*Ikke almindelig:* anoreksi, nedsat appetit, dehydrering.

*Sjældn:* hyponatriæmi.

##### Psyriske forstyrrelser

*Ikke almindelig:* angst, søvnløshed, konfusion, hallucinationer.

*Sjældn:* desorientering.

##### Nervesystemet

*Almindelig:* svimmelhed, hovedpine.

*Ikke almindelig:* letargi, synkope, hypæstesi, døsighe, tremor, postural svimmelhed, paræstesi.

*Sjældn:* amnesi, nedsat bevidsthedsniveau, bevidsthedstab, koordinationsforstyrrelser, gangforstyrrelser, parosmi.

*Ikke kendt:* myoklonus

##### Øjne

*Ikke almindelig:* sløret syn, synsforstyrrelse, diplopi.

##### Øre og labyrint

*Ikke almindelig:* vertigo, tinnitus.

*Sjældn:* nedsat hørelse.

#### Vaskulære sygdomme

*Ikke almindelig:* hedetur, hypotension.

*Sjælden:* perifer kuldefølelse, ortostatisk hypotension.

#### Luftveje, thorax og mediastinum

*Ikke almindelig:* dyspnø, hoste, epistaxis.

*Sjælden:* sammensnøring af strube.

#### Mave-tarm-kanalen

*Almindelig:* forstoppelse, opkastning, kvalme.

*Ikke almindelig:* mavesmerter, tør mund, dyspepsi, flatulens, mavekneb.

*Sjælden:* pankreatitis, erosiv duodenitis, oral hypæstesi.

#### Hud og subkutane væv

*Ikke almindelig:* pruritus, hyperhidrosis.

*Sjælden:* angioødem, allergisk dermatitis, urticaria, koldsved, udslæt.

#### Knogler, led, muskler og bindevæv

*Ikke almindelig:* smerter i ekstremiteterne, muskelkramper, ledhævelse, muskelsvaghed.

#### Nyrer og urinveje

*Ikke almindelig:* dysuri, hæmaturi, kromaturi.

*Sjælden:* akut nyresvigt, urinretention.

#### Det reproduktive system og mammae

*Sjælden:* erektil dysfunktion.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig:* asteni.

*Ikke almindelig:* udmattelse, perifere ødemer.

#### Undersøgelser

*Ikke almindelig:* forhøjet kreatinin, forhøjet carbamid, forlænget QT-korrigeret interval, forhøjet trombocyt- eller leukocytaltal, vægttab.

*Sjælden:* forhøjede leverenzymtal.

Bivirkningsprofilen var overvejende den samme i MERLIN-TIMI 36-forsøget. Under dette langtidsforsøg blev der også indberettet akut nyresvigt med en incidens på mindre end 1 % hos patienter, der fik placebo eller ranolazin. Det blev bekræftet gennem evalueringer af patienter, der formodes at have en større risiko for bivirkninger, hvis de behandles med andre lægemidler mod angina pectoris, f.eks. patienter med diabetes, klasse I- og II-hjertesvigt eller obstruktive luftvejslidelser, at disse lidelser ikke var forbundet med klinisk relevante stigninger i bivirkningsincidensen.

Der blev set flere tilfælde med bivirkninger blandt patienter, der blev behandlet med ranolazin i RIVER-PCI forsøget (se pkt. 5.1), hvor patienter med ufuldstændig revaskularisering efter PCI fik op til 1000 mg ranolazin to gange dagligt eller placebo i ca. 70 uger. Der blev i dette studie indberettet flere tilfælde af kronisk hjersteinsufficiens i den gruppe, der fik ranolazin (2,2 % dvs. 1,0 % for placebo). Transitorisk iskæmisk anfald forekom oftere hos patienter, der blev behandlet med 1000 mg ranolazin to gange dagligt sammenlignet med placebo (hhv. 1,0 % vs. 0,2 %). Antal tilfælde af apopleksi er sammenligneligt for forskellige behandlingsgrupper (ranolazin 1,7 % vs. placebo 1,5 %).

Ældre og patienter med nedsat nyrefunktion eller lav vægt: Generelt optrådte bivirkningerne hyppigere blandt ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion, men bivirkningerne var de samme i disse undergrupper som dem, der ses i den almindelige befolkning. Blandt de hyppigst forekommende bivirkninger (korrigeret for placebo) optrådte følgende hyppigere ved behandling med Ranexa hos

ældre ( $\geq 75$  år) end hos yngre patienter ( $< 75$  år): forstoppelse (8 % mod 5 %), kvalme (6 % mod 3 %), hypotension (5 % mod 1 %) og opkastning (4 % mod 1 %).

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på  $\geq 30$ –80 ml/min) sammenlignet med dem, der havde normal nyrefunktion (kreatininclearance  $> 80$  ml/min), var de hyppigst indberettede bivirkninger korregeret for placebo: forstoppelse (8 % mod 4 %), svimmelhed (7 % mod 5 %) og kvalme (4 % mod 2 %).

Generelt var typen og hyppigheden af bivirkninger rapporteret hos patienter med en lav kropsvægt ( $\leq 60$  kg) de samme som hos dem med en højere vægt ( $> 60$  kg), men korregeret for placebo var hyppigheden af følgende almindelige bivirkninger højere i gruppen af patienter med lav kropsvægt end hos de øvrige patienter: kvalme (14 % mod 2 %), opkastning (6 % mod 1 %) og hypotension (4 % mod 2 %).

Laboratoriefund: Små, klinisk ubetydelige, reversible forhøjelser i serumkreatininniveauet er observeret hos raske forsøgspersoner og patienter, der er behandlet med Ranexa. Der blev ikke konstateret nogen renal toksicitet i forbindelse med disse fund. I en undersøgelse af nyrefunktionen hos raske frivillige forsøgspersoner blev der konstateret en reduktion af kreatininclearance uden ændring af den glomerulære filtrationshastighed svarende til hæmningen af kreatininudskillelse gennem nyretubuli.

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

I et tolerabilitetsforsøg med en høj oral dosis hos patienter med angina pectoris sås der en dosisafhængig stigning i hyppigheden af svimmelhed, kvalme og opkastning. Ud over disse bivirkninger observeredes der diplopi, letargi og synkope i et forsøg med en intravenøs overdosis hos raske frivillige forsøgspersoner. I tilfælde af overdosis bør patienten følges nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

Ca. 62 % af ranolazin bindes til plasmaproteiner, og derfor er det sandsynligvis ikke muligt at opnå fuldstændig clearance ved hæmodialyse.

Efter markedsføringen har der været indberetninger om bevidst indtagelse af en overdosis Ranexa enten alene eller sammen med andre lægemidler med dødeligt udfald.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hjertemidler, ATC-kode: C01EB18

Virkningsmekanisme: Ranolazins virkningsmekanisme er overvejende ukendt. Ranolazin kan have nogen antianginøs virkning gennem hæmning af den sene natriumstrøm i hjerteceller. Dermed reduceres den intracellulære natriumakkumulation og som følge heraf falder det intracellulære calcium-overload. Ranolazin menes at reducere disse intracellulære ion-ubalancer ved iskæmi qua dets evne til at reducere den sene natriumstrøm. Reduktionen i cellulært calcium-overload forventes at forbedre den myokardielle relaksation og derigennem mindske den venstre ventrikels diastoliske dysfunktion. Den kliniske påvisning af ranolazins hæmning af den sene natriumstrøm er fundet ved en signifikant forkortelse af QTc-intervallet og en forbedring af den diastoliske relaksation i et åbent forsøg med 5 patienter med langt QT-syndrom (LQT3 med SCN5A  $\Delta$ KPQ-genmutationen).

Denne virkning afhænger ikke af ændringer i hjertefrekvens, blodtryk eller vasodilatation.

#### Farmakodynamisk virkning

Hæmodynamisk virkning: Der blev i kontrollerede forsøg observeret minimale fald i den gennemsnitlige hjertefrekvens (< 2 slag pr. minut) og det gennemsnitlige systoliske blodtryk (< 3 mm Hg) hos patienter, der blev behandlet med ranolazin enten alene eller i kombination med andre antianginøse lægemidler.

Elektrokardiografisk virkning: Der er observeret dosis- og plasmakoncentrationsrelaterede stigninger i QTc-intervallet (ca. 6 msek. ved 1.000 mg to gange dagligt), reduktion af T-takkens amplitude og i nogle tilfælde difasiske T-takker hos patienter i behandling med Ranexa. Disse virkninger af ranolazin på overflade-EKG'et formodes at være fremkaldt af hæmningen af den hurtigt korrigerende kaliumstrøm, hvilket forlænger det ventrikulære aktionspotentiale, og af hæmningen af den sene natriumstrøm, der forkorter det ventrikulære aktionspotentiale. I en populationsanalyse af kombinerede data fra 1.308 patienter og raske frivillige forsøgspersoner påvistes en gennemsnitlig stigning i QTc fra baseline på 2,4 msek. pr. 1.000 ng/ml plasmakoncentration af ranolazin. Denne værdi stemmer overens med data fra afgørende kliniske forsøg, hvor der sås en gennemsnitlig ændring fra baseline af QTcF (Fridericias korrektion) efter doser på 500 og 750 mg to gange dagligt på henholdsvis 1,9 og 4,9 msek. Hædningskoefficienten er højere hos patienter med klinisk signifikant nedsat leverfunktion.

I et stort forsøg (MERLIN-TIMI 36), hvori 6.560 patienter med ustabil angina pectoris/NSTEMI-AKS deltog, var der ingen forskel mellem Ranexa og placebo med hensyn til mortalitetsrisiko uanset årsag (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), pludselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppigheden af symptomatiske dokumenterede arytmier (3,0 % mod 3,1 %).

Der blev ikke observeret nogen pro-arytmisk virkning hos 3.162 patienter, der blev behandlet med Ranexa, baseret på 7-dages-Holter-monitorering i MERLIN-TIMI 36-forsøget. Der var en signifikant lavere forekomst af arytmier hos patienter i behandling med Ranexa (80 %) sammenlignet med placebo (87 %), herunder ventrikulær takykardi  $\geq 8$  slag (5 % mod 8 %).

Klinisk virkning og sikkerhed: Det er i kliniske forsøg påvist, at Ranexa er effektivt og sikkert til behandling af patienter med kronisk angina pectoris enten som monoterapi, eller når behandling med andre lægemidler mod angina pectoris ikke har været helt optimal.

I det afgørende CARISA-forsøg blev Ranexa givet sammen med atenolol 50 mg én gang dagligt, amlodipin 5 mg én gang dagligt eller diltiazem 180 mg én gang dagligt. 823 patienter (heraf 23 % kvinder) blev randomiseret til 12 ugers behandling med Ranexa 750 mg to gange dagligt, 1.000 mg to gange dagligt eller placebo. Ranexa havde en større virkning end placebo med hensyn til at forlænge arbejdsvarighed ved dalværdi efter 12 uger ved begge undersøgte doser, når stoffet blev anvendt som tillægsbehandling. Der var imidlertid ingen forskel i arbejdsvarighed mellem de to doser (24 sekunder sammenlignet med placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa medførte signifikante fald i antallet af angina-anfald pr. uge og i forbruget af korttidsvirkende nitroglycerin sammenlignet med placebo. Forsøgspersonerne udviklede ikke tolerance over for ranolazin i løbet af behandlingen, og der blev ikke observeret nogen rebound-stigning i angina-anfald efter pludselig seponering. Forbedringen i arbejdsvarighed hos kvinder var ca. 33 % af forbedringen for mænds vedkommende ved en dosis på 1.000 mg to gange dagligt. Reduktionen i hyppigheden af angina-anfald og nitroglycerin-forbruget var dog ens for både kvinder og mænd. I betragtning af de dosisafhængige bivirkninger og samme virkning ved 750 mg og 1.000 mg administreret to gange dagligt anbefales en maksimal dosis på 750 mg to gange dagligt.

I et andet forsøg, ERICA, blev Ranexa givet sammen med amlodipin 10 mg én gang dagligt (den maksimale godkendte dosis). 565 patienter blev randomiseret til behandling med en startdosis Ranexa 500 mg to gange dagligt eller placebo i 1 uge efterfulgt af 6 uger med Ranexa 1.000 mg to gange

dagligt eller placebo i tillæg til samtidig behandling med amlodipin 10 mg én gang dagligt. Derudover behandlede 45 % af forsøgspopulationen med langtidsvirkende nitrater. Ranexa medførte signifikante fald i antallet af angina-anfald pr. uge ( $p = 0,028$ ) og i forbruget af hurtigvirkende nitroglycerin ( $p = 0,014$ ) sammenlignet med placebo. Såvel det gennemsnitlige antal angina-anfald som forbruget af nitroglycerin-tabletter faldt med ca. ét anfald/én tablet pr. uge.

I det primære doseringsforsøg, MARISA, blev ranolazin anvendt som monoterapi. 191 patienter blev randomiseret til behandling med Ranexa 500 mg to gange dagligt, 1.000 mg to gange dagligt, 1.500 mg to gange dagligt og matchende placebo, alle i 1 uge i et overkrydsningsdesign. Ranexa var signifikant bedre end placebo til at forlænge arbejdsvarigheden, tid til angina-anfald og tid til 1 mm-ST-segment-depression ved alle undersøgte doser med et observeret dosis-respons-forhold. Forbedringen i arbejdsvarighed var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ved alle tre doser ranolazin fra 24 sekunder ved 500 mg administreret to gange dagligt til 46 sekunder ved 1.500 mg administreret to gange dagligt, og der blev dermed påvist et dosisrelateret respons. I dette forsøg var arbejdsvarigheden længst hos 1.500 mg-gruppen, men der blev konstateret en uforholdsmæssig stigning i bivirkninger, og 1.500 mg-dosen blev derfor ikke undersøgt yderligere.

I et stort forsøg (MERLIN-TIMI 36) med 6.560 patienter med UA/NSTEMI-AKS var der ingen forskel i mortalitetsrisikoen uanset årsag (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), pludselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppigheden af symptomatiske dokumenterede arytmier (3,0 % mod 3,1 %) mellem Ranexa og placebo, når de blev føjet til den medicinske standardbehandling, herunder betablokkere, calciumkanalblokkere, nitrater, trombocytfunctions hæmmere, lipidsænkende lægemidler og ACE-hæmmere. Ca. halvdelen af patienterne i MERLIN-TIMI 36 havde en anamnese med angina. Resultaterne viste, at arbejdsvarigheden var 31 sekunder længere hos ranolazin-patienterne sammenlignet med placebo-patienterne ( $p = 0,002$ ). I spørgeskemaet Seattle Angina Questionnaire sås signifikant virkning på flere niveauer, herunder hyppigheden af angina ( $p < 0,001$ ) sammenlignet med placebobehandlede patienter.

Kun en mindre del ikke-kausiere var inkluderet i de kontrollerede kliniske forsøg, og der kan derfor ikke drages nogen konklusion om virkningen og sikkerheden hos ikke-kausiere.

I et fase 3, dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesbaseret forsøg (RIVER-PCI) omfattende 2604 patienter i alderen  $\geq 18$  år med kronisk angina og ufuldstændig revaskularisering efter perkutan koronar intervention (PCI) blev patienterne optitreret til 1000 mg to gange dagligt (en dosis, der ikke er godkendt i det gældende produktresumé). Der forekom ingen signifikant forskel i det sammensatte primære endepunkt (tid til første forekomst af iskæmielateret revaskularisering eller iskæmielateret indlæggelse uden revaskularisering) i den gruppe, der fik ranolazin (26,2 %), sammenlignet med placebogruppen (28,3 %), hazard ratio 0,95, 95 % CI 0,82-1,10  $p = 0,48$ . Risikoen for mortalitet uanset årsag, hjerte-karrelaterede dødsfald eller alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) samt indlæggelse som følge af hjerteinsufficiens er sammenlignelig for forskellige behandlingsgrupper i den samlede population. Der blev dog indberettet flere tilfælde af alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) for patienter  $\geq 75$  år, der blev behandlet med ranolazin sammenlignet med placebo (hhv. 17,0 % vs. 11,3 %). Der var desuden en numerisk stigning i antallet af dødsfald uanset årsag for patienter  $\geq 75$  år (9,2 % vs. 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) efter oral administration af Ranexa ses som regel efter 2 til 6 timer. Steady state opnås generelt inden for 3 dage ved to daglige doser.

**Absorption:** Ranolazins gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed efter oral administration af ranolazin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse var 35–50 % med store interindividuelle forskelle. Eksponering for Ranexa øges mere end proportionalt med dosis. Steady state-AUC steg 2,5–3 gange, da dosis blev øget fra 500 mg til 1.000 mg to gange dagligt. I et farmakokinetisk forsøg med raske frivillige forsøgspersoner var steady state  $C_{\max}$  i gennemsnit ca. 1.770 ng/ml (SD 1.040), og steady state AUC<sub>0-12</sub> var i gennemsnit 13.700 ng x timer/ml (SD 8.290) efter en dosis på 500 mg to gange

dagligt. Indtagelse af mad har ingen indvirkning på hastigheden og omfanget af absorptionen af ranolazin.

Fordeling: Ca. 62 % af ranolazin er bundet til plasmaproteiner, især til alfa-1-syre-glykoprotein og svagt til albumin. Det gennemsnitlige steady state-fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ) er ca. 180 l.

Elimination: Ranolazin elimineres primært ved metabolisme. Mindre end 5 % af dosis udskilles uforandret i urin og fæces. Efter oral administration af en enkelt dosis på 500 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-ranolazin til raske forsøgspersoner blev 73 % af radioaktiviteten udskilt i urin og 25 % i fæces.

Ranolazinclearance er dosisafhængig og falder med stigende doser. Halveringstiden er ca. 2–3 timer efter intravenøs administration. Den terminale halveringstid ved steady state efter oral administration af ranolazin er ca. 7 timer, da eliminationen begrænses af absorptionshastigheden.

Biotransformation: Ranolazin gennemgår en hurtig og omfattende metabolisme. Hos raske yngre voksne stod ranolazin for ca. 13 % af radioaktiviteten i plasma efter en enkelt, oral dosis på 500 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-ranolazin. Et stort antal metabolitter er blevet identificeret i humant plasma (47 metabolitter), urin (> 100 metabolitter) og fæces (25 metabolitter). Der er identificeret 14 primære reaktionsmekanismer, hvoraf O-demethylering og N-dealkylering er de vigtigste. *In vitro*-forsøg med humane levermikrosomer tyder på, at ranolazin primært metaboliseres gennem CYP3A4, men også gennem CYP2D6. Ved en dosis på 500 mg to gange dagligt havde forsøgspersoner med manglende CYP2D6-aktivitet (de såkaldte *poor metabolisers*) 62 % højere AUC end forsøgspersoner med CYP2D6-metaboliseringskapacitet (de såkaldte *extensive metabolisers*). Den tilsvarende forskel ved en dosis på 1.000 mg to gange dagligt var 25 %.

#### Særlige populationer

I en farmakokinetisk populationsundersøgelse af 928 patienter med angina pectoris og raske forsøgspersoner vurderedes indflydelsen af forskellige faktorer på ranolazins farmakokinetik.

Køn: Kønnen havde ingen klinisk relevant indvirkning på de farmakokinetiske parametre.

Ældre patienter: Alder alene havde ingen klinisk relevant indvirkning på de farmakokinetiske parametre. Ældre kan imidlertid have en øget eksponering for ranolazin på grund af aldersrelateret nedsat nyrefunktion.

Kropsvægt: Eksponeringen hos forsøgspersoner med en kropsvægt på 40 kg vurderedes at være ca. 1,4 gange højere end hos forsøgspersoner med en kropsvægt på 70 kg.

Kronisk hjerteinsufficiens: Patienter med kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) vurderedes at have en 1,3 gange højere plasmakonzentration.

Nedsat nyrefunktion: I en undersøgelse af nyrefunktionens indvirkning på ranolazins farmakokinetik, var ranolazins AUC gennemsnitligt 1,7 til 2 gange højere hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Der var en stor interindividuel forskel i AUC hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. AUC for metabolitterne steg med nedsat nyrefunktion. AUC for én farmakologisk aktiv ranolazin-metabolit var 5 gange højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

I den farmakokinetiske populationsanalyse blev det skønnet, at ranolazineksponering hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 40 ml/min) steg 1,2 gange. Hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min) skønnedes det, at ranolazineksponeringen steg 1,3–1,8 gange.

Indvirkningen af dialyse på ranolazins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

Nedsat leverfunktion: Ranolazins farmakokinetik er blevet evalueret hos patienter med let til moderat

nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. AUC for ranolazin var uforandret hos patienter med let nedsat leverfunktion, men steg 1,8 gange hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. QT-forlængelse var mere udtalt hos disse patienter.

Pædiatrisk population: Ranolazins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt i den pædiatriske population (< 18 år).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Bivirkninger, der ikke blev set i de kliniske forsøg, men i dyreforsøg ved doser svarende til den kliniske eksponering, var som følger: Ranolazin blev forbundet med krampes og øget mortalitet hos rotter og hunde ved plasmakoncentrationer, der var ca. 3 gange højere end ved den foreslåede maksimale kliniske dosis.

Forsøg med kronisk toksicitet hos rotter tydede på, at behandlingen var forbundet med binyreforandringer ved en eksponering, der var en lille smule højere end den, der fandtes hos patienterne. Denne virkning er forbundet med en øget koncentration af plasmakolesterol. Der er ikke fundet lignende forandringer i mennesker. Der blev ikke konstateret nogen virkning på binyrebark-aksen for menneskers vedkommende.

I karcinogenicitetsforsøg over lang tid med ranolazindoser på op til 50 mg/kg/dag (150 mg/m<sup>2</sup>/dag) hos mus og 150 mg/kg/dag (900 mg/m<sup>2</sup>/dag) hos rotter sås der ingen relevant stigning i forekomsten af tumor uanset type. Disse doser svarer til hhv. 0,1 og 0,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis på 2 g baseret på mg/m<sup>2</sup> og er den maksimalt tolererede dosis hos disse arter.

Hos han- og hunrotter havde oral administration af ranolazin, der resulterede i eksponeringer (AUC) henholdsvis 3,6 og 6,6 gange højere end forventet hos mennesker, ikke nogen effekt på fertiliteten.

Der er gennemført embryo-/fötotoksicitetsstudier med rotter og kaniner: Der blev ikke bemærket nogen effekt hos kaninfostre, hvis mødre havde været eksponeret for niveauer (AUC) af plasmakoncentrationer for ranolazin svarende til de forventede niveauer for mennesker. Hos rotter blev der ikke bemærket nogen effekt hos fostre, når mødrene blev eksponeret for dobbelt så store niveauer (AUC) som forventet for mennesker, hvorimod der blev observeret lavere føtal vægt og nedsat ossificering, hvis mødrenes eksponering var 7,5 gange så stor som den, der blev opnået hos mennesker. Ungernes postnatale mortalitet blev ikke registreret, når eksponeringen for diegivende mødre var 1,3 gange højere end forventet hos mennesker, hvorimod der ved en 3 gange så stor eksponering blev registreret postnatal mortalitet samtidigt med bevis på udskillelse af ranolazin i mælken hos rotter. Der blev ikke observeret bivirkninger hos nyfødte rotter ved eksponeringsniveauer svarende til dem, der er observeret hos mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Hjælpemidler for alle ranolazin-depottabletter:

Carnaubavoks  
Hyromellose  
Magnesiumstearat  
Methacrylsyre-ethylacrylatcopolymer (1:1)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumhydroxid  
Titaniumdioxid

Øvrige hjælpemidler i 750 mg-tabletter:

Glycerolacetat  
Laktosemonohydrat

Blå 1/Brilliant Blue FCF aluminium lake (E 133) og Gul 5/Tartrazin aluminium lake (E 102)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 5 år

Flaske: 4 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/aluminium-blister med 15 eller 20 tabletter pr. blisterkort. Hver æske indeholder 2, 3 eller 5 blisterkort (30, 60 eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaske med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/462/005 60 tabletter i blisterpakning  
EU/1/08/462/006 60 tabletter i flaske  
EU/1/08/462/011 30 tabletter i blisterpakning  
EU/1/08/462/012 100 tabletter i blisterpakning

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE / FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. juli 2008  
Dato for sidste fornyelse: 6. marts 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

eller

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu..>

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes hvert tredje år.

Hvis tidsfristen for en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Æske indeholdende blisterstrips eller æske indeholdende en HDPE flaske samt etiket.

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ranexa 375 mg depottabletter  
ranolazin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver depottablet indeholder 375 mg ranolazin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depottabletter  
60 depottabletter  
100 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Indtagelse gennem munden.  
Synkes hele. Må ikke tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/462/001 60 tabletter i blisterpakning  
EU/1/08/462/002 60 tabletter i flaske  
EU/1/08/462/007 30 tabletter i blisterpakning  
EU/1/08/462/008 100 tabletter i blisterpakning

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ranexa 375 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

PVC/PVDC/aluminium-blister

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**Ranexa 375 mg depottabletter  
ranolazin**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Menarini International O. L. S.A.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

sol / månesymbol

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Æske indeholdende blisterstrips eller æske indeholdende en HDPE flaske samt etiket.

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ranexa 500 mg depottabletter  
ranolazin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver depottablet indeholder 500 mg ranolazin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depottabletter  
60 depottabletter  
100 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Indtagelse gennem munden.  
Synkes hele. Må ikke tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/462/003 60 tabletter i blisterpakning  
EU/1/08/462/004 60 tabletter i flaske  
EU/1/08/462/009 30 tabletter i blisterpakning  
EU/1/08/462/010 100 tabletter i blisterpakning

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ranexa 500 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

PVC/PVDC/aluminium-blister

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**Ranexa 500 mg depottabletter  
ranolazin**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Menarini International O. L. S.A.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

sol / månesymbol

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Æske indeholdende blisterstrips eller æske indeholdende en HDPE flaske samt etiket.

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ranexa 750 mg depottabletter  
ranolazin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver depottablet indeholder 750 mg ranolazin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder farvestof E 102 og lactose: Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depottabletter  
60 depottabletter  
100 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Indtagelse gennem munden.  
Synkes hele. Må ikke tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/462/005 60 tabletter i blisterpakning  
EU/1/08/462/006 60 tabletter i flaske  
EU/1/08/462/011 30 tabletter i blisterpakning  
EU/1/08/462/012 100 tabletter i blisterpakning

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ranexa 750 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| PVC/PVDC/aluminium-blister |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN</b> |
|----------------------------|

Ranexa 750 mg depottabletter  
ranolazin

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------|

Menarini International O. L. S.A.

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANDET</b> |
|-----------------|

sol / månesymbol

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: information til brugeren**

**Ranexa 375 mg depottabletter**  
**Ranexa 500 mg depottabletter**  
**Ranexa 750 mg depottabletter**  
ranolazin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse dem igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Ranexa til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ranexa
3. Sådan skal du tage Ranexa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

Ranexa er en medicin, der bruges i kombination med anden medicin til behandling af angina pectoris, som er brystsmerte eller ubehag et hvilket som helst sted i den øverste del af kroppen mellem halsen og maven, og som ofte udløses af træning eller for megen aktivitet.

Kontakt lægen, hvis du får det værre, eller hvis du ikke får det bedre.

### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ranexa**

#### **Tag ikke Ranexa**

- hvis du er allergisk over for ranolazin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ranexa angivet i punkt 6.
- hvis du har svære nyreproblemer.
- hvis du har moderate til svære leverproblemer.
- hvis du tager visse typer medicin mod bakterielle infektioner (clarithromycin, telithromycin), svampeinfektioner (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol), hiv-infektion (proteasehæmmere), depression (nefazodon) eller forstyrrelser i hjerterytmen (f.eks. quinidin, dofetilid eller sotalol).

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Ranexa:

- hvis du har lette til moderate nyreproblemer.
- hvis du har lette leverproblemer.
- hvis du tidligere har haft et unormalt elektrokardiogram (EKG).
- hvis du er ældre.
- hvis din kropsvægt er lav (60 kg eller derunder).
- hvis du lider af hjertesvigt.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, er det muligt, at din læge nedsætter din dosis eller ændrer din behandling på anden vis.

### **Brug af anden medicin sammen med Ranexa**

Brug ikke følgende medicin, hvis du tager Ranexa:

- visse former for medicin, der bruges til behandling af bakterielle infektioner (clarithromycin, telithromycin), svampeinfektioner (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol), hiv-infektion (proteasehæmmere), depression (nefazodon) eller forstyrrelser i hjerterytmen (f.eks. quinidin, dofetilid eller sotalol).

Fortæl det til din læge eller på apoteket, før du tager Ranexa, hvis du tager:

- visse former for medicin, der bruges til behandling af bakterielle infektioner (erythromycin) eller svampeinfektioner (fluconazol), medicin, der skal forebygge afstødning af et transplanteret organ (ciclosporin), eller hvis du tager visse hjertetabletter såsom diltiazem eller verapamil. Disse midler vil kunne medføre, at du får flere bivirkninger såsom svimmelhed, kvalme eller opkastning, som er mulige bivirkninger ved Ranexa (se pkt. 4). Din læge kan beslutte at nedsætte din dosis.
- medicin, der bruges til behandling af epilepsi eller andre neurologiske forstyrrelser (f.eks. phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital), rifampicin til infektionsbehandling (f.eks. tuberkulose) eller naturlægemidlet prikbladet perikon, da disse former for medicin kan nedsætte virkningen af Ranexa.
- hjertemedicin, der indeholder digoxin eller metoprolol, da din læge muligvis vil ønske at ændre doseringen af denne medicin, mens du tager Ranexa.
- visse former for medicin, der bruges til behandling af overfølsomhed (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin), forstyrrelser i hjerterytmen (f.eks. disopyramid, procainamid) og depression (f.eks. imipramin, doxepin, amitriptylin), da disse former for medicin kan påvirke dit EKG.
- visse former for medicin, der bruges til behandling af depression (bupropion), psykose, hiv-infektion (efavirenz) eller kræft (cyclophosphamid).
- visse former for medicin mod forhøjet kolesterol i blodet (f.eks. simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Disse lægemidler kan give muskelsmerter og muskelskader. Lægen vil måske ændre dosis af dette lægemiddel, så længe du tager Ranexa.
- visse former for medicin, der hindrer afstødning af et transplanteret organ (f.eks. tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus), da lægen måske vil ændre dosis af dette middel, så længe du tager Ranexa.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Brug af Ranexa sammen med mad og drikke**

Ranexa kan tages sammen med eller uden mad. Mens du bliver behandlet med Ranexa, bør du ikke drikke grapefrugtjuice.

### **Graviditet**

Du bør ikke tage Ranexa, hvis du er gravid, medmindre din læge har anvist det.

### **Amning**

Du bør ikke tage Ranexa, hvis du ammer. Spørg din læge til råds, hvis du ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er ikke blevet undersøgt, om Ranexa påvirker arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. Spørg din læge til råds, før du kører bil eller motorcykel, cykler eller arbejder med værktøj eller maskiner.

Ranexa kan have bivirkninger såsom svimmelhed (almindeligt), uklart syn (ikke almindeligt),

forvirring (ikke almindeligt), hallucinationer (ikke almindeligt), dobbeltsyn (ikke almindeligt) eller koordinationsforstyrrelser (sjældent), som kan påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du undlade at køre eller betjene maskiner, indtil du er helt symptomfri.

**Ranexa 750 mg depottabletter indeholder azofarvestoffet E 102. Dette farvestof kan give overfølsomhedsreaktioner.**

**Ranexa 750 mg depottabletter indeholder lactosemonohydrat. Kontakt din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter.**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. depottablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Ranexa**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Tabletterne skal synkes hele sammen med vand. Du må ikke knuse, sutte på eller tygge tabletterne, og du må heller ikke halvere dem, da dette kan påvirke måden, hvorpå medicinen frigives i kroppen.

Startdosis for voksne er én 375 mg tablet to gange dagligt. Efter 2–4 uger kan din læge eventuelt sætte dosis op for at opnå den rette virkning. Den højeste dosis Ranexa er 750 mg to gange dagligt.

Det er vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du får bivirkninger såsom svimmelhed, kvalme eller opkastning. Din læge vil eventuelt sætte din dosis ned eller, hvis dette ikke er tilstrækkeligt, afbryde behandlingen med Ranexa.

#### **Brug til børn og unge**

Børn og unge under 18 år bør ikke tage Ranexa.

#### **Hvis du har taget for mange Ranexa-tabletter**

Hvis du kommer til at tage for mange Ranexa-tabletter, eller hvis du tager en højere dosis end den, din læge har ordineret, er det vigtigt, at du fortæller det til din læge med det samme. Hvis du ikke kan komme i kontakt med din læge, skal du tage til den nærmeste skadestue. Medbring alle de resterende tabletter, tabletbeholderen og æsken, så personalet på hospitalet nemt kan se, hvad du har taget.

#### **Hvis du har glemt at tage Ranexa**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det, medmindre det er lige ved at være tid til den næste dosis (mindre end 6 timer). Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **4. Bivirkninger**

Ranexa kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal holde op med at tage Ranexa og kontakte din læge øjeblikkeligt, hvis du oplever følgende symptomer på angioødem, der er en sjælden bivirkning, men som kan være alvorlig:

- hævelser i ansigt, tunge eller svælg
- synkebesvær
- nældefeber eller vejrtrækningsbesvær

Fortæl din læge, hvis du oplever almindelige bivirkninger såsom svimmelhed, kvalme eller opkastning.

Din læge vil eventuelt sætte din dosis ned eller afbryde behandlingen med Ranexa.

Andre bivirkninger, som du kan opleve, er:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 100) er:

- Forstoppelse
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kvalme og opkastning
- Kraftløshed og svaghed

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 1.000) er:

- Føleforstyrrelser
- Angst, søvnbesvær, forvirring, hallucinationer
- Uklart syn, synsforstyrrelser
- Ændringer i føle- eller smagssansen, rystelser, træthed, følelse af ugedelighed, søvnighed eller døsighed, besvimelsesfornemmelse eller besvimelse, svimmelhed, når man rejser sig op
- Mørk urin, blod i urinen, vandladningsbesvær
- Dehydrering
- Åndedrætsbesvær, hoste, næseblødning
- Dobbeltsyn
- Overdreven sveden, kløe
- Følelse af at være hævet eller oppustet
- Hedetur, lavt blodtryk
- Forhøjet kreatinin- eller urinstofindhold i blodet, forhøjet antal blodplader eller hvide blodlegemer, ændringer i ekg-kurve
- Hævelse i led, smerter i arme og ben
- Appetitløshed og/eller vægttab
- Muskelkramper, muskelsvaghed
- Ringende ører og/eller følelse af at verden drejer rundt
- Mavepine eller ubehag i maven, let mave-tarm-ubehag efter måltiderne, tørhed i munden eller luft i maven.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 brugere ud af 10.000) er:

- Vandladningsbesvær
- Unormale laboratorieværdier for levertal
- Akut nyresvigt
- Ændringer i lugtesansen, følelseløshed i munden eller læberne, nedsat hørelse
- Koldsved, udslæt
- Koordinationsforstyrrelser
- Fald i blodtrykket, når man rejser sig op
- Fald i eller tab af bevidsthed
- Desorientering
- Kuldefølelse i hænder og ben
- Nældefeber, overfølsomhedsreaktion i huden
- Impotens
- Gangbesvær på grund af balanceforstyrrelser
- Betændelse i bugspytkirtlen eller i tarmen,
- Hukommelsestab
- Sammensnøring af strube
- Lavt natriumindhold i blodet (hyponatriæmi), hvilket kan medføre træthed og forvirring, muskeltrækinge, kramper og koma

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data) er:

- Myoklonus

## **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på hver blisterstrip og uden på æsken og flasken efter EXP.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **Ranexa indeholder:**

Aktivt stof: ranolazin. Hver tablet indeholder 375 mg, 500 mg eller 750 mg ranolazin.

Øvrige indholdsstoffer: hypromellose, magnesiumstearat, methacrylsyre-ethylacrylatcopolymer, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumhydroxid, titaniumdioxid og carnaubavoks.

Afhængig af tablettens styrke indeholder overtrækket også:

375 mg tablet: makrogol, polysorbat 80, Blå 2/Indigocarmin aluminium lake (E 132)

500 mg tablet: makrogoltalcum, polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret, jernoxid, gul (E172), jernoxid, rød (E172)

750 mg tablet: glyceroltriacetat, lactosemonohydrat, Blå 1/Brilliant Blue FCF aluminium lake (E 133) og Gul 5/Tartrazin aluminium lake (E 102)

### **Ranexas udseende og pakningsstørrelse**

Ranexa depottabletter er ovale.

375 mg-tabletterne er lyseblå og præget med 375 på den ene side.

500 mg-tabletterne er lys orange og præget med 500 på den ene side.

750 mg-tabletterne er lysegrønne og præget med 750 på den ene side.

Ranexa fås i æsker med 30, 60 eller 100 tabletter i blisterstrips eller 60 tabletter i plasticflasker. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

### **Fremstiller**

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Tyskland

eller

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Ranexa, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere information om Ranexa på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>.