

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ranexa 375 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 375 mg Ranolazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Blassblaue ovale Tablette, die auf einer Seite die Prägung 375 aufweist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Den Patienten muss die Gebrauchsinformation für Ranexa sowie die Patienten-Informationskarte ausgehändigt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, bei jedem Besuch ihre Patienten-Informationskarte und ihre Medikationsliste dem medizinischen Fachpersonal vorzulegen.

#### Dosierung

Ranexa ist in Form von Retardtabletten mit 375 mg, 500 mg und 750 mg erhältlich.

Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis von Ranexa beträgt 375 mg zweimal täglich. Nach 2 - 4 Wochen sollte die Dosis auf 500 mg zweimal täglich titriert und je nach Ansprechen des Patienten auf eine empfohlene Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich weiter titriert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Treten bei einem Patienten im Zusammenhang mit der Behandlung unerwünschte Ereignisse auf (z. B. Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen), kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa auf 500 mg oder 375 mg zweimal täglich erforderlich sein. Falls die Symptome nach einer Reduktion der Dosis nicht abklingen, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Begleitende Behandlung mit CYP3A4- und p-Glykoprotein- (P-gp) Inhibitoren: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten empfohlen, die mit mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Fluconazol, Erythromycin) oder P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Eine begleitende Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Nierenfunktionsstörungen: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml/min) empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Ranexa kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Ranexa kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der altersbedingt verminderten Nierenfunktion älterer Patienten kann bei ihnen die Ranolazin-Exposition erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei älteren Patienten traten unerwünschte Ereignisse häufiger auf (siehe Abschnitt 4.8).

Geringes Gewicht: Bei Patienten mit geringem Gewicht ( $\leq 60$  kg) traten unerwünschte Ereignisse häufiger auf. Bei Patienten mit geringem Gewicht sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Kongestive Herzinsuffizienz (CHF): Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer CHF (NYHA-Klassen III-IV) sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ranexa bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Ranexa-Tabletten müssen im Ganzen eingenommen, also nicht zerkleinert, zerbrochen oder zerkaut werden. Sie können zu den Mahlzeiten oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).  
Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vorsicht ist geboten bei der Verordnung oder Aufwärtstitrierung von Ranolazin an Patienten, bei denen eine erhöhte Exposition erwartet wird:

- Begleitende Anwendung mittelstarker CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- Begleitende Anwendung von P-gp-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- Leichte Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Ältere Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Patienten mit geringem Gewicht ( $\leq 60$  kg) (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Patienten mit mäßiger bis schwerer CHF (NYHA-Klassen III-IV) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)

Bei Patienten mit einer Kombination dieser Faktoren ist eine noch höhere Exposition zu erwarten. Das Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen ist wahrscheinlich. Wenn Ranexa bei Patienten angewendet wird, die eine Kombination von mehreren dieser Faktoren aufweisen, muss die Überwachung auf unerwünschte Ereignisse häufig erfolgen, und - wenn erforderlich - die Dosis reduziert und die Behandlung abgebrochen werden.

Das Risiko, dass bei diesen Untergruppen eine erhöhte Exposition zu unerwünschten Ereignissen führt, ist bei Patienten mit fehlender CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer, SM) höher als bei Personen mit der Fähigkeit zur CYP2D6-Metabolisierung (extensive Metabolisierer, EM) (siehe Abschnitt 5.2). Den oben genannten Vorsichtsmaßnahmen liegt das Risiko bei einem CYP2D6-SM-Patienten zugrunde. Die Maßnahmen sind erforderlich, wenn der CYP2D6-Status unbekannt ist. Bei Patienten mit dem CYP2D6-Status „EM“ sind Vorsichtsmaßnahmen in geringerem Maße erforderlich. Wenn der CYP2D6-Status des Patienten ermittelt wurde (z. B. durch Genotypisierung) oder bekanntermaßen „EM“ ist, kann Ranexa bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, auch wenn bei ihnen eine Kombination von mehreren der oben genannten Risikofaktoren vorliegt.

Verlängerung der QT-Zeit: Eine populationsbasierte Analyse kombinierter Daten von Patienten und gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Steigung im Verhältnis von Plasmakonzentration zu korrigierter QT-Zeit (QTc-Zeit) auf 2,4 msec je 1000 ng/ml geschätzt wurde, was über den Plasmakonzentrationsbereich für Ranolazin 500 bis 1000 mg zweimal täglich etwa einer Zunahme von 2 - 7 msec entspricht. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit kongenitalem oder in der Familie aufgetretenem QT-Verlängerungssyndrom, bei Patienten mit bekanntermaßen erworbener Verlängerung des QT-Intervalls sowie bei Patienten, die mit einem Arzneimittel behandelt werden, das das QTc-Intervall beeinflusst, Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einem Verlust der Wirksamkeit führt. Bei Patienten, die mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) behandelt werden, sollte Ranexa nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörungen: Die Nierenfunktion nimmt mit dem Alter ab. Daher ist es wichtig, während der Behandlung mit Ranolazin die Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.2).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ranolazin

CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren: Ranolazin ist ein Substrat des Cytochroms CYP3A4. CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentrationen von Ranolazin. Bei erhöhten Plasmakonzentrationen kann auch die Möglichkeit des Auftretens von dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen (z. B. Übelkeit, Schwindel) zunehmen. Durch die begleitende Behandlung mit Ketoconazol 200 mg zweimal täglich erhöhte sich während der Ranolazin-Behandlung der AUC-Wert von Ranolazin um das 3,0- bis 3,9-Fache. Die Kombination von Ranolazin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grapefruitsaft ist ebenfalls ein starker CYP3A4-Inhibitor.

Diltiazem (180 bis 360 mg einmal täglich), ein mittelstarker CYP3A4-Inhibitor, verursacht dosisabhängig Erhöhungen der durchschnittlichen Ranolazin-Konzentrationen im Fließgleichgewicht um das 1,5- bis 2,4-Fache. Bei Patienten, die mit Diltiazem und anderen mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Fluconazol) behandelt werden, wird eine sorgfältige Titrierung der Ranexa-Dosis empfohlen. Möglicherweise kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ranolazin ist ein Substrat für P-gp. P-gp-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Verapamil) erhöhen den Plasmaspiegel von Ranolazin. Verapamil (120 mg dreimal täglich) erhöht die Plasmakonzentrationen von Ranolazin im Fließgleichgewicht um das 2,2-Fache. Bei Patienten, die mit P-gp-Inhibitoren behandelt werden, wird eine sorgfältige Titrierung der Ranexa-Dosis empfohlen. Möglicherweise kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A4-Induktoren: Rifampicin (600 mg einmal täglich) vermindert die Plasmakonzentrationen von Ranolazin im Fließgleichgewicht um etwa 95 %. Während der Verabreichung von CYP3A4-

Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) sollte keine Behandlung mit Ranexa eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2D6-Inhibitoren: Da Ranolazin teilweise durch CYP2D6 metabolisiert wird, können Inhibitoren dieses Enzyms die Plasmakonzentrationen von Ranolazin erhöhen. Der starke CYP2D6-Inhibitor Paroxetin erhöhte bei einer Dosis von 20 mg einmal täglich die Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht bei einer Gabe von Ranolazin 1000 mg zweimal täglich durchschnittlich um das 1,2-Fache. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Bei einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich könnte die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2D6-Inhibitors zu einer Erhöhung des AUC-Werts von Ranolazin um etwa 62 % führen.

#### Auswirkungen von Ranolazin auf andere Arzneimittel

Ranolazin ist ein mittelstarker bis starker P-gp-Inhibitor und ein schwacher CYP3A4-Inhibitor und kann daher die Plasmakonzentrationen von P-gp- oder CYP3A4-Substraten erhöhen. Arzneimittel, die durch P-gp transportiert werden, könnten in stärkerem Maße im Gewebe verteilt werden.

Eine Dosisanpassung kann bei CYP3A4-sensitiven Substraten (z. B. Simvastatin, Lovastatin) und CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus) erforderlich sein, da Ranexa die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen kann.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Ranolazin ein schwacher CYP2D6-Inhibitor ist. Ranexa 750 mg zweimal täglich erhöhte die Plasmakonzentration von Metoprolol um das 1,8-Fache. Deshalb kann während der gleichzeitigen Anwendung mit Ranexa die Exposition von Metoprolol oder anderen CYP2D6-Substraten (z. B. Propafenon und Flecainid, oder - zu einem geringeren Ausmaß - trizyklische Antidepressiva und Antipsychotika) erhöht sein. Daher kann eine geringere Dosierung dieser Arzneimittel erforderlich sein.

Das Potenzial zur CYP2B6-Hemmung ist nicht beurteilt worden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung mit CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion, Efavirenz, Cyclophosphamid).

Digoxin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Ranexa und Digoxin wurde eine Erhöhung der Digoxin-Plasmakonzentrationen um durchschnittlich das 1,5-Fache berichtet. Nach der Einleitung und der Beendigung einer Ranexa-Therapie sollten die Digoxin-Spiegel daher überwacht werden.

Simvastatin: Der Metabolismus und die Clearance von Simvastatin sind in hohem Maße von CYP3A4 abhängig. Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die Plasmakonzentrationen von Simvastatin-Lacton und Simvastatinsäure um etwa das 2-Fache. Das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde mit hohen Dosen von Simvastatin in Verbindung gebracht und nach Markteinführung sind Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten beobachtet worden, die Ranexa und Simvastatin erhalten haben. Die Dosis von Simvastatin ist bei Patienten, die Ranexa einnehmen, auf einmal täglich 20 mg zu begrenzen, unabhängig von der Ranexa-Dosis.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die  $C_{max}$  und die AUC von Atorvastatin 80 mg einmal täglich um das 1,4- bzw. 1,3-Fache und veränderte die  $C_{max}$  und die AUC der Atorvastatin-Metabolite um weniger als 35 %. Eine Dosisbegrenzung von Atorvastatin und eine entsprechende Überwachung der klinischen Parameter sind bei Patienten, die Ranexa einnehmen, in Erwägung zu ziehen.

Für andere Statine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin), ist eine Dosisbegrenzung bei Patienten, die Ranexa einnehmen, in Erwägung zu ziehen.

Tacrolimus, Ciclosporin, Sirolimus, Everolimus: Bei Patienten wurden nach Einnahme von Ranexa erhöhte Plasmaspiegel von Tacrolimus, einem CYP3A4-Substrat, beobachtet. Es wird empfohlen, die Tacrolimus-Plasma-Spiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Ranexa und Tacrolimus zu überwachen

und die Tacrolimus-Dosierung entsprechend anzupassen. Dieses Vorgehen wird ebenfalls für andere CYP3A4-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Ciclosporin, Sirolimus, Everolimus) empfohlen.

Arzneimittel, die über den organischen Kationentransporter-2 (OCT2) transportiert werden: Die Plasmaspiegel von Metformin (1000 mg zweimal täglich) erhöhten sich um das 1,4- und 1,8-Fache bei Personen mit Typ 2-Diabetes mellitus, die zweimal täglich 500 mg bzw. 1000 mg Ranexa einnahmen. Die Exposition anderer OCT2-Substrate, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Pindolol und Vareniclin, kann in ähnlichem Ausmaß beeinflusst werden.

Theoretisch besteht das Risiko, dass durch die gleichzeitige Behandlung mit Ranolazin und anderen, bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängernden Arzneimitteln eine pharmakodynamische Wechselwirkung verursacht werden könnte, die das potenzielle Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöht. Zu solchen Arzneimitteln gehören beispielsweise bestimmte Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Erythromycin und trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Doxepin, Amitriptylin).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ranolazin bei Schwangeren vor. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ranexa darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ranolazin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von Ranolazin in die Muttermilch ist nicht am Tiermodell untersucht worden. Ranexa darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität: Reproduktionsstudien an Tieren zeigten keine unerwünschten Effekte auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Der Effekt von Ranolazin auf die Fertilität beim Menschen ist unbekannt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Ranexa auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ranexa kann Schwindel, verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Verwirrheitszustände, gestörte Koordination, Halluzinationen verursachen (siehe Abschnitt 4.8), was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen bei Patienten, die Ranexa erhalten, sind im Allgemeinen leicht bis mäßig stark und entwickeln sich häufig innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen. Sie wurden während des klinischen Entwicklungsprogramms der Phase III berichtet. Bei diesem Programm wurden insgesamt 1.030 Patienten mit chronischer Angina pectoris mit Ranexa behandelt.

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung zumindest als möglich betrachtet wird, nach Körpersystem, Organklasse und absoluter Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und Sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Gelegentlich:* Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation.

*Selten:* Hyponatriämie

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Gelegentlich:* Beklemmung, Insomnie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen.

*Selten:* Desorientiertheit.

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Häufig:* Schwindel, Kopfschmerzen.

*Gelegentlich:* Lethargie, Synkope, Hypästhesie, Somnolenz, Tremor, orthostatischer Schwindel, Parästhesie.

*Selten:* Amnesie, Bewusstseinsverminderung, Bewusstlosigkeit, gestörte Koordination, Gangstörungen, Parosmie.

#### Augenerkrankungen

*Gelegentlich:* verschwommenes Sehen, Sehstörung, Doppelsehen.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

*Gelegentlich:* Vertigo, Tinnitus.

*Selten:* Eingeschränktes Hörvermögen.

#### Gefäßerkrankungen

*Gelegentlich:* fliegende Hitze, Hypotonie.

*Selten:* periphere Kälte, orthostatische Hypotonie.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Gelegentlich:* Dyspnoe, Husten, Epistaxis.

*Selten:* Engegefühl im Rachen.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Obstipation, Erbrechen, Übelkeit.

*Gelegentlich:* Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden.

*Selten:* Pankreatitis, erosive Duodenitis, orale Hypästhesie.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Gelegentlich:* Pruritus, Hyperhidrose.

*Selten:* Angioödem, allergische Dermatitis, Urtikaria, kalter Schweiß, Ausschlag.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

*Gelegentlich:* Schmerz in den Extremitäten, Muskelkrampf, Gelenkschwellung, Muskelschwäche.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Gelegentlich:* Dysurie, Hämaturie, Chromaturie.

*Selten:* akutes Nierenversagen, Harnretention

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Selten:* erektile Dysfunktion.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Asthenie.

*Gelegentlich:* Müdigkeit, peripheres Ödem.

#### Untersuchungen

*Gelegentlich:* Blut-Kreatinin erhöht, Blutharnstoff erhöht, verlängertes korrigiertes QT-Intervall, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht, vermindertes Gewicht.

*Selten:* Leberenzymwerte erhöht.

In der MERLIN-TIMI-36-Studie war das Profil der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen ähnlich. In dieser Langzeitstudie wurden ferner Fälle von akutem Nierenversagen mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % sowohl bei den Patienten, die Placebo als auch bei denen, die Ranolazin erhielten, berichtet. Die Auswertungen der Daten von Patienten, die bei einer Behandlung mit anderen antianginös wirkenden Arzneimitteln ein höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse aufweisen dürften, z. B. Patienten mit Diabetes, Herzinsuffizienz der Klassen I und II oder obstruktiver Atemwegserkrankung, haben bestätigt, dass diese Erkrankungen nicht mit einer klinisch bedeutsamen Zunahme des Auftretens unerwünschter Ereignisse in Verbindung gebracht werden konnten.

In der RIVER-PCI-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der Patienten mit unvollständiger Revaskularisation nach perkutaner Koronarintervention (PCI) bis zu 1000 mg Ranolazin zweimal täglich oder Placebo über etwa 70 Wochen erhielten, wurde eine Zunahme des Auftretens unerwünschter Ereignisse beobachtet. In dieser Studie gab es in der Ranolazin-Gruppe eine höhere Melderate für Herzinsuffizienz (2,2 % vs. 1,0 % für Placebo). Auch transitorische ischämische Attacken traten im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten auf, die mit 1000 mg Ranolazin (1,0 % vs. 0,2 %) zweimal täglich behandelt wurden; die Inzidenz von Schlaganfällen war hingegen zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Ranolazin 1,7 % vs. Placebo 1,5 %).

Ältere Patienten, Nierenfunktionsstörung und geringes Gewicht: Im Allgemeinen traten unerwünschte Ereignisse häufiger bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf, die Ereignisse in diesen Untergruppen waren jedoch vom gleichen Typ wie die in der allgemeinen Population beobachteten. Von den am häufigsten berichteten Ereignissen traten die folgenden Ereignisse unter Ranexa (Placebo-korrigierte Häufigkeiten) häufiger bei älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) als bei jüngeren Patienten ( $< 75$  Jahre) auf: Obstipation (8 % gegenüber 5 %), Übelkeit (6 % gegenüber 3 %), Hypotonie (5 % gegenüber 1 %) und Erbrechen (4 % gegenüber 1 %).

Bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $\geq 30 - 80$  ml/min) wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $> 80$  ml/min) die folgenden Ereignisse mit den folgenden Placebo-korrigierten Häufigkeiten berichtet: Obstipation (8 % gegenüber 4 %), Schwindel (7 % gegenüber 5 %) und Übelkeit (4 % gegenüber 2 %).

Im Allgemeinen ähnelten Typ und Häufigkeit der bei Patienten mit geringem Körpergewicht ( $\leq 60$  kg) berichteten unerwünschten Ereignisse den Befunden von Patienten mit höherem Gewicht ( $> 60$  kg). Die Placebo-korrigierten Häufigkeiten der folgenden häufigen unerwünschten Ereignisse waren jedoch bei Patienten mit geringem Gewicht größer als bei schwereren Patienten: Übelkeit (14 % gegenüber 2 %), Erbrechen (6 % gegenüber 1 %) und Hypotonie (4 % gegenüber 2 %).

Laborbefunde: Bei mit Ranexa behandelten gesunden Probanden und Patienten wurden geringfügige, klinisch nicht signifikante reversible Erhöhungen der Serumkreatininspiegel beobachtet. Renale Toxizität ist im Zusammenhang mit diesen Befunden nicht aufgetreten. Eine Studie zur renalen Funktion an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Kreatinin-Clearance ohne Veränderung der glomerulären Filtrationsrate, was mit der Hemmung der renalen tubulären Sekretion von Kreatinin im Einklang steht.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In einer Verträglichkeitsstudie mit Angina-Patienten, bei der hohe Dosen oral verabreicht wurden, traten Schwindel, Übelkeit und Erbrechen abhängig von der Dosis häufiger auf. In einer Überdosierungsstudie mit intravenöser Verabreichung an gesunde Probanden wurden zusätzlich zu



diesen unerwünschten Ereignissen Diplopie, Lethargie und Synkope beobachtet. Im Falle einer Überdosis muss der Patient engmaschig überwacht werden, und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein.

Ranolazin wird zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden, daher ist eine vollständige Entfernung durch Hämodialyse unwahrscheinlich.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Ranolazin ist weitestgehend unbekannt. Ranolazin hat möglicherweise antianginöse Wirkungen durch die Hemmung des späten Natriumstroms in die kardialen Zellen. Dadurch wird die intrazelluläre Natriumakkumulation reduziert und infolge dessen die intrazelluläre Calciumüberladung verringert. Es wird angenommen, dass Ranolazin durch seine Reduktionswirkung auf den späten Natriumstrom dieses intrazelluläre Ionenungleichgewicht bei Ischämie vermindert. Diese Reduktion der intrazellulären Calciumüberladung dürfte die myokardiale Relaxation verbessern und dadurch die diastolische linksventrikuläre Steifigkeit vermindern. Eine Open-Label-Studie an 5 Patienten mit QT-Verlängerungssyndrom (dabei LQT3 mit der Genmutation SCN5A  $\Delta$ KPQ) ergab eine erhebliche Verkürzung des korrigierten QT-Intervalls und eine Verbesserung der diastolischen Relaxation und lieferte damit den klinischen Beweis für die Hemmung des späten Natriumstroms durch Ranolazin.

Diese Wirkungen sind unabhängig von Veränderungen der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder der Vasodilatation.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämodynamische Wirkungen: Bei Patienten, die in kontrollierten Studien entweder mit Ranolazin allein oder in Kombination mit anderen antianginös wirkenden Arzneimitteln behandelt worden sind, wurde eine minimale Verminderung der durchschnittlichen Herzfrequenz (< 2 Schläge pro Minute) und des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks (< 3 mmHg) beobachtet.

Elektrokardiografische Wirkungen: Bei mit Ranexa behandelten Patienten wurden dosis- und plasmakonzentrationsabhängige Verlängerungen des QTc-Intervalls (etwa 6 msec bei einer Dosierung von 1000 mg zweimal täglich), Reduktionen der T-Wellen-Amplitude sowie in einigen Fällen biphasische T-Wellen beobachtet. Es wird angenommen, dass diese Wirkungen von Ranolazin auf das Oberflächen-Elektrokardiogramm aus der Hemmung des schnellen Gleichrichter-Kaliumstroms resultieren, was das ventrikuläre Aktionspotenzial verlängert, sowie aus der Hemmung des späten Natriumstroms, was das ventrikuläre Aktionspotenzial verkürzt. Eine Populationsanalyse kombinierter Daten von 1.308 Patienten und gesunden Probanden hat gezeigt, dass die QTc-Zeit gegenüber dem Basiswert um durchschnittlich 2,4 msec je 1.000 ng/ml Ranolazin-Plasmakonzentration anstieg. Dieser Wert stimmt mit den Daten aus klinischen Pivot-Studien überein, in denen die durchschnittlichen Veränderungen des QTcF-Wertes (Fridericia-Formel) gegenüber dem Basiswert nach Dosierungen von 500 und 750 mg zweimal täglich 1,9 bzw. 4,9 msec betragen. Die Steigung ist steiler bei Patienten mit klinisch signifikanter Leberfunktionsstörung.

In einer großen Outcome-Studie (MERLIN-TIMI 36) an 6.560 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI ACS) gab es hinsichtlich des allgemeinen Mortalitätsrisikos (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,99), des Risikos eines plötzlichen Herztodes (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,87) oder hinsichtlich der Häufigkeit von symptomatischen dokumentierten Arrhythmien (3,0 % gegenüber 3,1 %) keinen Unterschied zwischen Ranexa und Placebo.

In der MERLIN-TIMI-36-Studie wurden bei 3.162 mit Ranexa behandelten Patienten während des 7-tägigen Holter Monitorings keine proarrhythmischen Wirkungen beobachtet. Bei den mit Ranexa behandelten Patienten traten Arrhythmien signifikant seltener (80 %) auf als bei der Placebo-Gruppe (87 %), einschließlich ventrikulärer Tachykardie  $\geq 8$  Schläge (5 % gegenüber 8 %).

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranexa bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Angina gezeigt, entweder als Einzelgabe oder wenn der Nutzen anderer antianginös wirkender Arzneimittel suboptimal war.

In der Pivot-Studie CARISA wurde Ranexa ergänzend zu einer Behandlung mit Atenolol 50 mg einmal täglich, Amlodipin 5 mg einmal täglich oder Diltiazem 180 mg einmal täglich gegeben. Achthundertdreißig Patienten (23 % Frauen) wurden randomisiert und erhielten eine 12-wöchige Behandlung mit Ranexa 750 mg zweimal täglich, 1000 mg zweimal täglich oder mit Placebo. Ranexa als Ergänzungstherapie zeigte bei beiden geprüften Dosierungen eine größere Wirksamkeit für die Verlängerung der Belastungszeit im Tal nach 12 Wochen als Placebo. Zwischen den beiden Dosierungen gab es jedoch keinen Unterschied in der Belastungsdauer (24 Sekunden im Vergleich zu Placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl von Angina-Attacken pro Woche sowie des Verbrauchs an schnell wirksamem Nitroglycerin. Während der Behandlung entwickelte sich keine Toleranz gegenüber Ranolazin, und nach abruptem Absetzen wurden keine Fälle einer Rebound-bedingten Zunahme von Angina-Attacken beobachtet. Bei einer Dosierung von 1000 mg zweimal täglich betrug die Verbesserung der Belastungsdauer bei Frauen etwa 33 % der bei Männern erreichten Verbesserung. Der Rückgang der Häufigkeit von Angina-Attacken und des Verbrauchs an Nitroglycerin war jedoch bei Männern und Frauen gleich. In Anbetracht der dosisabhängigen Nebenwirkungen und der ähnlichen Wirksamkeit bei 750 und 1000 mg zweimal täglich wird eine Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich empfohlen.

In einer zweiten Studie, ERICA, wurde Ranexa ergänzend zur Behandlung mit Amlodipin 10 mg einmal täglich (der maximalen zugelassenen Dosis) gegeben. Fünfhundertfünfundsiebzig Patienten wurden randomisiert und erhielten 1 Woche lang eine Anfangsdosis von Ranexa 500 mg zweimal täglich bzw. Placebo. Daran schloss sich zusätzlich zu der begleitenden Behandlung mit Amlodipin 10 mg einmal täglich eine sechswöchige Behandlung mit Ranexa 1000 mg zweimal täglich bzw. Placebo an. Darüber hinaus erhielten 45 % der Studienpopulation langfristig wirkende Nitrate. Ranexa führte, im Vergleich zu Placebo, zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl von Angina-Attacken pro Woche ( $p = 0,028$ ) sowie des Verbrauchs an schnell wirksamem Nitroglycerin ( $p = 0,014$ ). Sowohl die durchschnittliche Anzahl der Angina-Attacken als auch der verbrauchten Nitroglycerin-Tabletten verringerte sich um etwa eine pro Woche.

In der Dosisfindungshauptstudie MARISA wurde Ranolazin als Monotherapie angewendet. Einhunderteinundneunzig Patienten wurden randomisiert und erhielten nach einem Crossover-Studiendesign für jeweils eine Woche eine Behandlung mit Ranexa 500 mg zweimal täglich, 1000 mg zweimal täglich, 1500 mg zweimal täglich bzw. mit entsprechendem Placebo. Ranexa zeigte bei allen geprüften Dosierungen eine gegenüber dem Placebo größere Wirksamkeit für die Verlängerung der Belastungszeit, für die Zeit bis zum Auftreten einer Angina und für die Zeit bis zu einer ST-Streckensenkung um 1 mm, wobei sich eine dosisabhängige Wirkung zeigte. Die Verbesserung der Belastungsdauer war im Vergleich zu Placebo für alle drei Ranolazin-Dosierungen statistisch signifikant, und zwar von 24 Sekunden bei 500 mg zweimal täglich bis zu 46 Sekunden bei 1500 mg zweimal täglich, was auf eine dosisabhängige Wirkung hinweist. In dieser Studie war die Belastungsdauer am längsten bei der Gruppe, die 1.500 mg erhalten hatte. Es gab jedoch eine disproportionale Zunahme an Nebenwirkungen, so dass die 1.500 mg Dosis nicht weiter untersucht wurde.

In einer großen Outcome-Studie (MERLIN-TIMI 36) an 6.560 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI ACS) gab es hinsichtlich des

allgemeinen Mortalitätsrisikos (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,99), des Risikos eines plötzlichen Herztodes (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,87) oder hinsichtlich der Häufigkeit von symptomatischen dokumentierten Arrhythmien (3,0 % gegenüber 3,1 %) keinen Unterschied zwischen Ranexa und Placebo, wenn Ranexa ergänzend zur Standard-Arzneimitteltherapie gegeben wurde (die Betablocker, Calciumkanalblocker, Nitrate, Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker und ACE-Hemmer umfasste). Bei etwa der Hälfte der Patienten in MERLIN-TIMI 36 war Angina in der Vorgeschichte aufgetreten. Die Ergebnisse zeigten, dass die Belastungsdauer bei Ranolazin-Patienten 31 Sekunden länger als bei Placebo-Patienten war ( $p = 0,002$ ). Im Seattle Angina Questionnaire zeigten sich im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten signifikante Auswirkungen auf verschiedene Parameter, einschließlich der Angina-Häufigkeit ( $p < 0,001$ ).

Da nur ein geringer Anteil nicht-europäischer Probanden in die kontrollierten klinischen Studien aufgenommen wurde, können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei nicht-europäischen Personen gezogen werden.

In einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten, ereignisbezogenen Phase-III-Studie (RIVER-PCI) wurden 2604 Patienten im Alter  $\geq 18$  Jahren mit chronischer Angina pectoris und unvollständiger Revaskularisation nach perkutaner Koronarintervention (PCI) mit bis zu 1000 mg Ranolazin zweimal täglich behandelt (diese Dosis ist in der aktuellen Fachinformation nicht zugelassen). Es wurde kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf den primären kombinierten Studienendpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von Ischämie-bedingter Revaskularisation oder Ischämie-bedingter Hospitalisierung ohne Revaskularisation) in der Ranolazin-Gruppe (26,2 %) versus Placebo-Gruppe (28,3 %) festgestellt, HR 0,95, 95 % KI 0,82 – 1,10  $p = 0,48$ . Das Risiko für Gesamtmortalität, kardiovaskulären Tod oder ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz war zwischen den Behandlungsgruppen der Gesamtpopulation vergleichbar; dennoch wurden MACE im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten  $\geq 75$  Jahren berichtet, die mit Ranolazin behandelt wurden (17 % vs. 11,3 %); zusätzlich war eine numerische Erhöhung der Gesamtmortalität bei Patienten  $\geq 75$  Jahren zu beobachten (9,2 % vs. 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung von Ranexa werden Plasma-Spitzenkonzentrationen ( $C_{max}$ ) normalerweise nach 2 bis 6 Stunden beobachtet. Das Fließgleichgewicht wird im Allgemeinen bei zweimal täglicher Dosierung innerhalb von 3 Tagen erreicht.

**Resorption:** Die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Ranolazin nach oraler Anwendung von Ranolazin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung lag im Bereich von 35 % bis 50 %, bei großer interindividueller Variabilität. Die Ranexa-Exposition steigt stärker als proportional zur Dosis. Bei einer Erhöhung der Dosis von 500 mg auf 1000 mg zweimal täglich vergrößerte sich die AUC im Fließgleichgewicht um das 2,5- bis 3-Fache. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden betrug der  $C_{max}$ -Wert im Fließgleichgewicht nach einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich durchschnittlich etwa 1.770 (Std.abw. 1040) ng/ml. Der  $AUC_{0-12}$ -Wert im Fließgleichgewicht betrug durchschnittlich 13.700 (Std.abw. 8290) ng x h/ml. Nahrung beeinflusst die Resorptionsrate und den Resorptionsgrad von Ranolazin nicht.

**Verteilung:** Ranolazin wird zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an saures Alpha-1-Glykoprotein und schwach an Albumin. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ( $V_{ss}$ ) beträgt etwa 180 l.

**Elimination:** Ranolazin wird hauptsächlich durch Metabolismus ausgeschieden. Weniger als 5 % der Dosis werden unverändert über den Harn und die Fäzes ausgeschieden. Nach Anwendung einer einzelnen oralen 500 mg Dosis von [ $^{14}C$ ]-Ranolazin bei gesunden Probanden fanden sich 73 % der Radioaktivität im Harn und 25 % in den Fäzes.

Die Clearance von Ranolazin ist dosisabhängig und nimmt mit steigender Dosis ab. Die Eliminations-Halbwertszeit liegt nach intravenöser Anwendung bei etwa 2 - 3 Stunden. Nach oraler Anwendung

von Ranolazin liegt die terminale Halbwertszeit im Fließgleichgewicht wegen der durch die Resorptionsrate begrenzten Ausscheidung bei etwa 7 Stunden.

**Biotransformation:** Ranolazin wird schnell und umfassend verstoffwechselt. Bei gesunden jungen Erwachsenen macht Ranolazin nach einer oral angewendeten 500 mg-Einzeldosis von [<sup>14</sup>C]-Ranolazin etwa 13 % der Radioaktivität im Plasma aus. Eine große Anzahl von Metaboliten konnte im menschlichen Plasma (47 Metaboliten), im Harn (> 100 Metaboliten) und den Fäzes (25 Metaboliten) identifiziert werden. Es wurden vierzehn primäre Metabolisierungswege identifiziert, von denen die O-Demethylierung und die N-Dealkylierung die wichtigsten sind. In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Ranolazin primär durch CYP3A4, aber auch durch CYP2D6 metabolisiert wird. Bei einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich hatten Probanden mit fehlender CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer, SM) eine 62 % höhere AUC als Probanden mit vorhandener CYP2D6-Metabolisierungsfähigkeit (extensive Metabolisierer, EM). Bei der Dosierung von 1000 mg zweimal täglich betrug der entsprechende Unterschied 25 %.

### Spezielle Populationen

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Pharmakokinetik von Ranolazin wurde im Rahmen einer Auswertung der Populations-Pharmakokinetik an 928 Angina-Patienten und gesunden Probanden beurteilt.

**Auswirkungen des Geschlechts:** Das Geschlecht hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter.

**Ältere Patienten:** Das Alter allein hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter. Aufgrund ihrer altersbedingt verminderten Nierenfunktion kann die Ranolazin-Exposition bei älteren Patienten jedoch erhöht sein.

**Körpergewicht:** Es wird geschätzt, dass bei Probanden mit einem Gewicht von 40 kg die Exposition im Vergleich zu 70 kg wiegenden Probanden etwa 1,4-mal höher ist.

**CHF:** Es wird geschätzt, dass bei CHF der NYHA-Klassen III und IV die Plasmakonzentrationen etwa 1,3-mal höher sind.

**Nierenfunktionsstörungen:** In einer Studie zur Beurteilung des Einflusses der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Ranolazin war die Ranolazin-AUC bei Probanden mit leichter, mäßig starker und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion im Durchschnitt 1,7- bis 2-mal höher. Der AUC-Wert zeigte bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung eine große interindividuelle Variabilität. Die AUC von Metaboliten vergrößerte sich mit abnehmender Nierenfunktion. Die AUC eines pharmakologisch aktiven Metaboliten von Ranolazin war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung fünfmal größer.

In der Analyse der Populations-Pharmakokinetik wurde geschätzt, dass bei Probanden mit mäßig starker Funktionsstörung (Kreatinin-Clearance 40 ml/min) die Ranolazin-Exposition etwa auf das 1,2-Fache steigt. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10 - 30 ml/min) wurde eine 1,3- bis 1,8-fache Zunahme der Ranolazin-Exposition geschätzt.

Der Einfluss von Dialyse auf die Pharmakokinetik von Ranolazin wurde nicht beurteilt.

**Leberfunktionsstörungen:** Die Pharmakokinetik von Ranolazin ist bei Patienten mit leichten oder mäßig starken Leberfunktionsstörungen beurteilt worden. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen war die Ranolazin-AUC nicht beeinflusst, sie vergrößerte sich jedoch um das 1,8-Fache bei Patienten mit mäßig starken Funktionsstörungen. Die Verlängerung des QT-Intervalls war bei diesen Patienten stärker ausgeprägt.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Parameter von Ranolazin sind in der pädiatrischen Population (< 18 Jahren) nicht untersucht worden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, sie wurden jedoch bei ähnlichen Expositionsgraden wie den klinischen an Tieren gesehen: Ranolazin wurde bei Plasmakonzentrationen, die etwa dreimal höher als die vorgeschlagene klinische Maximaldosis waren, mit Konvulsionen und erhöhter Mortalität bei Ratten und Hunden in Verbindung gebracht.

Studien zur chronischen Toxizität an Ratten wiesen darauf hin, dass die Behandlung bei Expositionen, die leicht über den bei klinischen Patienten verwendeten lagen, mit Nebennierenveränderungen in Verbindung gebracht werden kann. Diese Wirkung wird mit erhöhten Cholesterinkonzentrationen im Plasma in Verbindung gebracht. An Menschen konnten keine ähnlichen Veränderungen identifiziert werden. Bei Menschen wurden keine Auswirkungen auf die Nebennierenrindenachse festgestellt.

In Langzeitstudien zum karzinogenen Potenzial bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag (150 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an Mäusen und 150 mg/kg/Tag (900 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an Ratten zeigte sich keine relevante Zunahme beim Vorkommen von Tumortypen jeglicher Art. Diese Dosierungen entsprechen dem 0,1- bzw. 0,8-Fachen der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosis von 2 Gramm (nach mg/m<sup>2</sup>) und stellen die maximal tolerierten Dosen für diese Species dar.

Bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 400 mg/kg/Tag (2400 mg/m<sup>2</sup>/Tag) bei Ratten sowie 150 mg/kg/Tag (1800 mg/m<sup>2</sup>/Tag) bei Kaninchen zeigten sich Anzeichen von Toxizität für Embryo und Muttertier, jedoch nicht für Teratogenität. Diese Dosierungen stellen das 2,7- bzw. 2-Fache der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosierung dar.

Tierstudien zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte von Ranolazin in Hinblick auf die männliche oder weibliche Fertilität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:

Carnaubawachs  
Hypromellose  
Magnesiumstearat  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumhydroxid  
Titandioxid

Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette:

Macrogol  
Polysorbat 80  
Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

in Blisterpackung: 5 Jahre  
in einer Flasche: 4 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 15 oder 20 Tabletten pro Blisterstreifen. Jeder Karton enthält 2, 3 oder 5 Blisterstreifen (30, 60 oder 100 Tabletten) oder eine HDPE-Flasche mit 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/462/001	60 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/002	60 Tabletten in einer Flasche
EU/1/08/462/007	30 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/008	100 Tabletten in Blisterpackung

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juli 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ranexa 500 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Ranolazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Hellorangefarbene ovale Tablette, die auf einer Seite die Prägung 500 aufweist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Den Patienten muss die Gebrauchsinformation für Ranexa sowie die Patienten-Informationskarte ausgehändigt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, bei jedem Besuch ihre Patienten-Informationskarte und ihre Medikationsliste dem medizinischen Fachpersonal vorzulegen.

#### Dosierung

Ranexa ist in Form von Retardtabletten mit 375 mg, 500 mg und 750 mg erhältlich.

Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis von Ranexa beträgt 375 mg zweimal täglich. Nach 2 - 4 Wochen sollte die Dosis auf 500 mg zweimal täglich titriert und je nach Ansprechen des Patienten auf eine empfohlene Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich weiter titriert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Treten bei einem Patienten im Zusammenhang mit der Behandlung unerwünschte Ereignisse auf (z. B. Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen), kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa auf 500 mg oder 375 mg zweimal täglich erforderlich sein. Falls die Symptome nach einer Reduktion der Dosis nicht abklingen, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Begleitende Behandlung mit CYP3A4- und p-Glykoprotein- (P-gp) Inhibitoren: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten empfohlen, die mit mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Fluconazol, Erythromycin) oder P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Eine begleitende Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Nierenfunktionsstörungen: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml/min) empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Ranexa kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Ranexa kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der altersbedingt verminderten Nierenfunktion älterer Patienten kann bei ihnen die Ranolazin-Exposition erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei älteren Patienten traten unerwünschte Ereignisse häufiger auf (siehe Abschnitt 4.8).

Geringes Gewicht: Bei Patienten mit geringem Gewicht ( $\leq 60$  kg) traten unerwünschte Ereignisse häufiger auf. Bei Patienten mit geringem Gewicht sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Kongestive Herzinsuffizienz (CHF): Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer CHF (NYHA-Klassen III-IV) sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ranexa bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.  
Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Ranexa-Tabletten müssen im Ganzen eingenommen, also nicht zerkleinert, zerbrochen oder zerkaut werden. Sie können zu den Mahlzeiten oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).  
Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vorsicht ist geboten bei der Verordnung oder Aufwärtstitrierung von Ranolazin an Patienten, bei denen eine erhöhte Exposition erwartet wird:

- Begleitende Anwendung mittelstarker CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- Begleitende Anwendung von P-gp-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- Leichte Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Ältere Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Patienten mit geringem Gewicht ( $\leq 60$  kg) (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Patienten mit mäßiger bis schwerer CHF (NYHA-Klassen III-IV) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)

Bei Patienten mit einer Kombination dieser Faktoren ist eine noch höhere Exposition zu erwarten. Das Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen ist wahrscheinlich. Wenn Ranexa bei Patienten angewendet wird, die eine Kombination von mehreren dieser Faktoren aufweisen, muss die Überwachung auf unerwünschte Ereignisse häufig erfolgen, und - wenn erforderlich - die Dosis reduziert und die Behandlung abgebrochen werden.



Das Risiko, dass bei diesen Untergruppen eine erhöhte Exposition zu unerwünschten Ereignissen führt, ist bei Patienten mit fehlender CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer, SM) höher als bei Personen mit der Fähigkeit zur CYP2D6-Metabolisierung (extensive Metabolisierer, EM) (siehe Abschnitt 5.2). Den oben genannten Vorsichtsmaßnahmen liegt das Risiko bei einem CYP2D6-SM-Patienten zugrunde. Die Maßnahmen sind erforderlich, wenn der CYP2D6-Status unbekannt ist. Bei Patienten mit dem CYP2D6-Status „EM“ sind Vorsichtsmaßnahmen in geringerem Maße erforderlich. Wenn der CYP2D6-Status des Patienten ermittelt wurde (z. B. durch Genotypisierung) oder bekanntermaßen „EM“ ist, kann Ranexa bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, auch wenn bei ihnen eine Kombination von mehreren der oben genannten Risikofaktoren vorliegt.

Verlängerung der QT-Zeit: Eine populationsbasierte Analyse kombinierter Daten von Patienten und gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Steigung im Verhältnis von Plasmakonzentration zu korrigierter QT-Zeit (QTc-Zeit) auf 2,4 msec je 1000 ng/ml geschätzt wurde, was über den Plasmakonzentrationsbereich für Ranolazin 500 bis 1000 mg zweimal täglich etwa einer Zunahme von 2 - 7 msec entspricht. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit kongenitalem oder in der Familie aufgetretenem QT-Verlängerungssyndrom, bei Patienten mit bekanntermaßen erworbener Verlängerung des QT-Intervalls sowie bei Patienten, die mit einem Arzneimittel behandelt werden, das das QTc-Intervall beeinflusst, Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einem Verlust der Wirksamkeit führt. Bei Patienten, die mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) behandelt werden, sollte Ranexa nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörungen: Die Nierenfunktion nimmt mit dem Alter ab. Daher ist es wichtig, während der Behandlung mit Ranolazin die Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.2).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ranolazin

CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren: Ranolazin ist ein Substrat des Cytochroms CYP3A4. CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentrationen von Ranolazin. Bei erhöhten Plasmakonzentrationen kann auch die Möglichkeit des Auftretens von dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen (z. B. Übelkeit, Schwindel) zunehmen. Durch die begleitende Behandlung mit Ketoconazol 200 mg zweimal täglich erhöhte sich während der Ranolazin-Behandlung der AUC-Wert von Ranolazin um das 3,0- bis 3,9-Fache. Die Kombination von Ranolazin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grapefruitsaft ist ebenfalls ein starker CYP3A4-Inhibitor.

Diltiazem (180 bis 360 mg einmal täglich), ein mittelstarker CYP3A4-Inhibitor, verursacht dosisabhängig Erhöhungen der durchschnittlichen Ranolazin-Konzentrationen im Fließgleichgewicht um das 1,5- bis 2,4-Fache. Bei Patienten, die mit Diltiazem und anderen mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Fluconazol) behandelt werden, wird eine sorgfältige Titrierung der Ranexa-Dosis empfohlen. Möglicherweise kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ranolazin ist ein Substrat für P-gp. P-gp-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Verapamil) erhöhen den Plasmaspiegel von Ranolazin. Verapamil (120 mg dreimal täglich) erhöht die Plasmakonzentrationen von Ranolazin im Fließgleichgewicht um das 2,2-Fache. Bei Patienten, die mit P-gp-Inhibitoren behandelt werden, wird eine sorgfältige Titrierung der Ranexa-Dosis empfohlen. Möglicherweise kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A4-Induktoren: Rifampicin (600 mg einmal täglich) vermindert die Plasmakonzentrationen von Ranolazin im Fließgleichgewicht um etwa 95 %. Während der Verabreichung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) sollte keine Behandlung mit Ranexa eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2D6-Inhibitoren: Da Ranolazin teilweise durch CYP2D6 metabolisiert wird, können Inhibitoren dieses Enzyms die Plasmakonzentrationen von Ranolazin erhöhen. Der starke CYP2D6-Inhibitor Paroxetin erhöhte bei einer Dosis von 20 mg einmal täglich die Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht bei einer Gabe von Ranolazin 1000 mg zweimal täglich durchschnittlich um das 1,2-Fache. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Bei einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich könnte die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2D6-Inhibitors zu einer Erhöhung des AUC-Werts von Ranolazin um etwa 62 % führen.

#### Auswirkungen von Ranolazin auf andere Arzneimittel

Ranolazin ist ein mittelstarker bis starker P-gp-Inhibitor und ein schwacher CYP3A4-Inhibitor und kann daher die Plasmakonzentrationen von P-gp- oder CYP3A4-Substraten erhöhen. Arzneimittel, die durch P-gp transportiert werden, könnten in stärkerem Maße im Gewebe verteilt werden.

Eine Dosisanpassung kann bei CYP3A4-sensitiven Substraten (z. B. Simvastatin, Lovastatin) und CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus) erforderlich sein, da Ranexa die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen kann.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Ranolazin ein schwacher CYP2D6-Inhibitor ist. Ranexa 750 mg zweimal täglich erhöhte die Plasmakonzentration von Metoprolol um das 1,8-Fache. Deshalb kann während der gleichzeitigen Anwendung mit Ranexa die Exposition von Metoprolol oder anderen CYP2D6-Substraten (z. B. Propafenon und Flecainid, oder - zu einem geringeren Ausmaß - trizyklische Antidepressiva und Antipsychotika) erhöht sein. Daher kann eine geringere Dosierung dieser Arzneimittel erforderlich sein.

Das Potenzial zur CYP2B6-Hemmung ist nicht beurteilt worden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung mit CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion, Efavirenz, Cyclophosphamid).

Digoxin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Ranexa und Digoxin wurde eine Erhöhung der Digoxin-Plasmakonzentrationen um durchschnittlich das 1,5-Fache berichtet. Nach der Einleitung und der Beendigung einer Ranexa-Therapie sollten die Digoxin-Spiegel daher überwacht werden.

Simvastatin: Der Metabolismus und die Clearance von Simvastatin sind in hohem Maße von CYP3A4 abhängig. Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die Plasmakonzentrationen von Simvastatin-Lacton und Simvastatinsäure um etwa das 2-Fache. Das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde mit hohen Dosen von Simvastatin in Verbindung gebracht und nach Markteinführung sind Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten beobachtet worden, die Ranexa und Simvastatin erhalten haben. Die Dosis von Simvastatin ist bei Patienten, die Ranexa einnehmen, auf einmal täglich 20 mg zu begrenzen, unabhängig von der Ranexa-Dosis.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die  $C_{\max}$  und die AUC von Atorvastatin 80 mg einmal täglich um das 1,4- bzw. 1,3-Fache und veränderte die  $C_{\max}$  und die AUC der Atorvastatin-Metabolite um weniger als 35 %. Eine Dosisbegrenzung von Atorvastatin und eine entsprechende Überwachung der klinischen Parameter sind bei Patienten, die Ranexa einnehmen, in Erwägung zu ziehen.

Für andere Statine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin), ist eine Dosisbegrenzung bei Patienten, die Ranexa einnehmen, in Erwägung zu ziehen.

Tacrolimus, Ciclosporin, Sirolimus, Everolimus: Bei Patienten wurden nach Einnahme von Ranexa erhöhte Plasmaspiegel von Tacrolimus, einem CYP3A4-Substrat, beobachtet. Es wird empfohlen, die Tacrolimus-Plasma-Spiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Ranexa und Tacrolimus zu überwachen und die Tacrolimus-Dosierung entsprechend anzupassen. Dieses Vorgehen wird ebenfalls für andere CYP3A4-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Ciclosporin, Sirolimus, Everolimus) empfohlen.

Arzneimittel, die über den organischen Kationentransporter-2 (OCT2) transportiert werden: Die Plasmaspiegel von Metformin (1000 mg zweimal täglich) erhöhten sich um das 1,4- und 1,8-Fache bei Personen mit Typ 2-Diabetes mellitus, die zweimal täglich 500 mg bzw. 1000 mg Ranexa einnahmen. Die Exposition anderer OCT2-Substrate, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Pindolol und Vareniclin, kann in ähnlichem Ausmaß beeinflusst werden.

Theoretisch besteht das Risiko, dass durch die gleichzeitige Behandlung mit Ranolazin und anderen, bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängernden Arzneimitteln eine pharmakodynamische Wechselwirkung verursacht werden könnte, die das potenzielle Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöht. Zu solchen Arzneimitteln gehören beispielsweise bestimmte Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Erythromycin und trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Doxepin, Amitriptylin).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ranolazin bei Schwangeren vor. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ranexa darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ranolazin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von Ranolazin in die Muttermilch ist nicht am Tiermodell untersucht worden. Ranexa darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität: Reproduktionsstudien an Tieren zeigten keine unerwünschten Effekte auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Der Effekt von Ranolazin auf die Fertilität beim Menschen ist unbekannt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Ranexa auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ranexa kann Schwindel, verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Verwirrheitszustände, gestörte Koordination, Halluzinationen verursachen (siehe Abschnitt 4.8), was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen bei Patienten, die Ranexa erhalten, sind im Allgemeinen leicht bis mäßig stark und entwickeln sich häufig innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen. Sie wurden während des klinischen Entwicklungsprogramms der Phase III berichtet. Bei diesem Programm wurden insgesamt 1.030 Patienten mit chronischer Angina pectoris mit Ranexa behandelt.

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung zumindest als möglich betrachtet wird, nach Körpersystem, Organklasse und absoluter Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und Sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Gelegentlich:* Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation.

*Selten:* Hyponatriämie

### Psychiatrische Erkrankungen

*Gelegentlich:* Beklemmung, Insomnie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen.

*Selten:* Desorientiertheit.

### Erkrankungen des Nervensystems

*Häufig:* Schwindel, Kopfschmerzen.

*Gelegentlich:* Lethargie, Synkope, Hypästhesie, Somnolenz, Tremor, orthostatischer Schwindel, Parästhesie.

*Selten:* Amnesie, Bewusstseinsverminderung, Bewusstlosigkeit, gestörte Koordination, Gangstörungen, Parosmie.

### Augenerkrankungen

*Gelegentlich:* verschwommenes Sehen, Sehstörung, Doppeltsehen.

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

*Gelegentlich:* Vertigo, Tinnitus.

*Selten:* Eingeschränktes Hörvermögen.

### Gefäßerkrankungen

*Gelegentlich:* fliegende Hitze, Hypotonie.

*Selten:* periphere Kälte, orthostatische Hypotonie.

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Gelegentlich:* Dyspnoe, Husten, Epistaxis.

*Selten:* Engegefühl im Rachen.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Obstipation, Erbrechen, Übelkeit.

*Gelegentlich:* Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden.

*Selten:* Pankreatitis, erosive Duodenitis, orale Hypästhesie.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Gelegentlich:* Pruritus, Hyperhidrose.

*Selten:* Angioödem, allergische Dermatitis, Urtikaria, kalter Schweiß, Ausschlag.

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

*Gelegentlich:* Schmerz in den Extremitäten, Muskelkrampf, Gelenkschwellung, Muskelschwäche.

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Gelegentlich:* Dysurie, Hämaturie, Chromaturie.

*Selten:* akutes Nierenversagen, Harnretention

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Selten:* erektile Dysfunktion.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Asthenie.

*Gelegentlich:* Müdigkeit, peripheres Ödem.

### Untersuchungen

*Gelegentlich:* Blut-Kreatinin erhöht, Blutharnstoff erhöht, verlängertes korrigiertes QT-Intervall, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht, vermindertes Gewicht.

*Selten*: Leberenzymwerte erhöht.

In der MERLIN-TIMI-36-Studie war das Profil der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen ähnlich. In dieser Langzeitstudie wurden ferner Fälle von akutem Nierenversagen mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % sowohl bei den Patienten, die Placebo als auch bei denen, die Ranolazin erhielten, berichtet. Die Auswertungen der Daten von Patienten, die bei einer Behandlung mit anderen antianginös wirkenden Arzneimitteln ein höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse aufweisen dürften, z. B. Patienten mit Diabetes, Herzinsuffizienz der Klassen I und II oder obstruktiver Atemwegserkrankung, haben bestätigt, dass diese Erkrankungen nicht mit einer klinisch bedeutsamen Zunahme des Auftretens unerwünschter Ereignisse in Verbindung gebracht werden konnten.

In der RIVER-PCI-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der Patienten mit unvollständiger Revaskularisation nach perkutaner Koronarintervention (PCI) bis zu 1000 mg Ranolazin zweimal täglich oder Placebo über etwa 70 Wochen erhielten, wurde eine Zunahme des Auftretens unerwünschter Ereignisse beobachtet. In dieser Studie gab es in der Ranolazin-Gruppe eine höhere Melderate für Herzinsuffizienz (2,2 % vs. 1,0 % für Placebo). Auch transitorische ischämische Attacken traten im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten auf, die mit 1000 mg Ranolazin (1,0 % vs. 0,2 %) zweimal täglich behandelt wurden; die Inzidenz von Schlaganfällen war hingegen zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Ranolazin 1,7 % vs. Placebo 1,5 %).

Ältere Patienten, Nierenfunktionsstörung und geringes Gewicht: Im Allgemeinen traten unerwünschte Ereignisse häufiger bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf, die Ereignisse in diesen Untergruppen waren jedoch vom gleichen Typ wie die in der allgemeinen Population beobachteten. Von den am häufigsten berichteten Ereignissen traten die folgenden Ereignisse unter Ranexa (Placebo-korrigierte Häufigkeiten) häufiger bei älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) als bei jüngeren Patienten ( $< 75$  Jahre) auf: Obstipation (8 % gegenüber 5 %), Übelkeit (6 % gegenüber 3 %), Hypotonie (5 % gegenüber 1 %) und Erbrechen (4 % gegenüber 1 %).

Bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $\geq 30 - 80$  ml/min) wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $> 80$  ml/min) die folgenden Ereignisse mit den folgenden Placebo-korrigierten Häufigkeiten berichtet: Obstipation (8 % gegenüber 4 %), Schwindel (7 % gegenüber 5 %) und Übelkeit (4 % gegenüber 2 %).

Im Allgemeinen ähnelten Typ und Häufigkeit der bei Patienten mit geringem Körpergewicht ( $\leq 60$  kg) berichteten unerwünschten Ereignisse den Befunden von Patienten mit höherem Gewicht ( $> 60$  kg). Die Placebo-korrigierten Häufigkeiten der folgenden häufigen unerwünschten Ereignisse waren jedoch bei Patienten mit geringem Gewicht größer als bei schwereren Patienten: Übelkeit (14 % gegenüber 2 %), Erbrechen (6 % gegenüber 1 %) und Hypotonie (4 % gegenüber 2 %).

Laborbefunde: Bei mit Ranexa behandelten gesunden Probanden und Patienten wurden geringfügige, klinisch nicht signifikante reversible Erhöhungen der Serumkreatininspiegel beobachtet. Renale Toxizität ist im Zusammenhang mit diesen Befunden nicht aufgetreten. Eine Studie zur renalen Funktion an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Kreatinin-Clearance ohne Veränderung der glomerulären Filtrationsrate, was mit der Hemmung der renalen tubulären Sekretion von Kreatinin im Einklang steht.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

In einer Verträglichkeitsstudie mit Angina-Patienten, bei der hohe Dosen oral verabreicht wurden, traten Schwindel, Übelkeit und Erbrechen abhängig von der Dosis häufiger auf. In einer Überdosierungsstudie mit intravenöser Verabreichung an gesunde Probanden wurden zusätzlich zu diesen unerwünschten Ereignissen Diplopie, Lethargie und Synkope beobachtet. Im Falle einer Überdosis muss der Patient engmaschig überwacht werden, und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein.

Ranolazin wird zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden, daher ist eine vollständige Entfernung durch Hämodialyse unwahrscheinlich.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Ranolazin ist weitestgehend unbekannt. Ranolazin hat möglicherweise antianginöse Wirkungen durch die Hemmung des späten Natriumstroms in die kardialen Zellen. Dadurch wird die intrazelluläre Natriumakkumulation reduziert und infolge dessen die intrazelluläre Calciumüberladung verringert. Es wird angenommen, dass Ranolazin durch seine Reduktionswirkung auf den späten Natriumstrom dieses intrazelluläre Ionenungleichgewicht bei Ischämie vermindert. Diese Reduktion der intrazellulären Calciumüberladung dürfte die myokardiale Relaxation verbessern und dadurch die diastolische linksventrikuläre Steifigkeit vermindern. Eine Open-Label-Studie an 5 Patienten mit QT-Verlängerungssyndrom (dabei LQT3 mit der Genmutation SCN5A  $\Delta$ KPQ) ergab eine erhebliche Verkürzung des korrigierten QT-Intervalls und eine Verbesserung der diastolischen Relaxation und lieferte damit den klinischen Beweis für die Hemmung des späten Natriumstroms durch Ranolazin.

Diese Wirkungen sind unabhängig von Veränderungen der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder der Vasodilatation.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämodynamische Wirkungen: Bei Patienten, die in kontrollierten Studien entweder mit Ranolazin allein oder in Kombination mit anderen antianginös wirkenden Arzneimitteln behandelt worden sind, wurde eine minimale Verminderung der durchschnittlichen Herzfrequenz (< 2 Schläge pro Minute) und des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks (< 3 mmHg) beobachtet.

Elektrokardiografische Wirkungen: Bei mit Ranexa behandelten Patienten wurden dosis- und plasmakonzentrationsabhängige Verlängerungen des QTc-Intervalls (etwa 6 msec bei einer Dosierung von 1000 mg zweimal täglich), Reduktionen der T-Wellen-Amplitude sowie in einigen Fällen biphasische T-Wellen beobachtet. Es wird angenommen, dass diese Wirkungen von Ranolazin auf das Oberflächen-Elektrokardiogramm aus der Hemmung des schnellen Gleichrichter-Kaliumstroms resultieren, was das ventrikuläre Aktionspotenzial verlängert, sowie aus der Hemmung des späten Natriumstroms, was das ventrikuläre Aktionspotenzial verkürzt. Eine Populationsanalyse kombinierter Daten von 1.308 Patienten und gesunden Probanden hat gezeigt, dass die QTc-Zeit gegenüber dem Basiswert um durchschnittlich 2,4 msec je 1.000 ng/ml Ranolazin-Plasmakonzentration anstieg. Dieser Wert stimmt mit den Daten aus klinischen Pivot-Studien überein, in denen die durchschnittlichen Veränderungen des QTcF-Wertes (Fridericia-Formel) gegenüber dem Basiswert nach Dosierungen von 500 und 750 mg zweimal täglich 1,9 bzw. 4,9 msec betragen. Die Steigung ist steiler bei Patienten mit klinisch signifikanter Leberfunktionsstörung.

In einer großen Outcome-Studie (MERLIN-TIMI 36) an 6.560 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI ACS) gab es hinsichtlich des

allgemeinen Mortalitätsrisikos (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,99), des Risikos eines plötzlichen Herztodes (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,87) oder hinsichtlich der Häufigkeit von symptomatischen dokumentierten Arrhythmien (3,0 % gegenüber 3,1 %) keinen Unterschied zwischen Ranexa und Placebo.

In der MERLIN-TIMI-36-Studie wurden bei 3.162 mit Ranexa behandelten Patienten während des 7-tägigen Holter Monitorings keine proarrhythmischen Wirkungen beobachtet. Bei den mit Ranexa behandelten Patienten traten Arrhythmien signifikant seltener (80 %) auf als bei der Placebo-Gruppe (87 %), einschließlich ventrikulärer Tachykardie  $\geq 8$  Schläge (5 % gegenüber 8 %).

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranexa bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Angina gezeigt, entweder als Einzelgabe oder wenn der Nutzen anderer antianginös wirkender Arzneimittel suboptimal war.

In der Pivot-Studie CARISA wurde Ranexa ergänzend zu einer Behandlung mit Atenolol 50 mg einmal täglich, Amlodipin 5 mg einmal täglich oder Diltiazem 180 mg einmal täglich gegeben. Achthundertdreiundzwanzig Patienten (23 % Frauen) wurden randomisiert und erhielten eine 12-wöchige Behandlung mit Ranexa 750 mg zweimal täglich, 1000 mg zweimal täglich oder mit Placebo. Ranexa als Ergänzungstherapie zeigte bei beiden geprüften Dosierungen eine größere Wirksamkeit für die Verlängerung der Belastungszeit im Tal nach 12 Wochen als Placebo. Zwischen den beiden Dosierungen gab es jedoch keinen Unterschied in der Belastungsdauer (24 Sekunden im Vergleich zu Placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl von Angina-Attacken pro Woche sowie des Verbrauchs an schnell wirksamem Nitroglycerin. Während der Behandlung entwickelte sich keine Toleranz gegenüber Ranolazin, und nach abruptem Absetzen wurden keine Fälle einer Rebound-bedingten Zunahme von Angina-Attacken beobachtet. Bei einer Dosierung von 1000 mg zweimal täglich betrug die Verbesserung der Belastungsdauer bei Frauen etwa 33 % der bei Männern erreichten Verbesserung. Der Rückgang der Häufigkeit von Angina-Attacken und des Verbrauchs an Nitroglycerin war jedoch bei Männern und Frauen gleich. In Anbetracht der dosisabhängigen Nebenwirkungen und der ähnlichen Wirksamkeit bei 750 und 1000 mg zweimal täglich wird eine Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich empfohlen.

In einer zweiten Studie, ERICA, wurde Ranexa ergänzend zur Behandlung mit Amlodipin 10 mg einmal täglich (der maximalen zugelassenen Dosis) gegeben. Fünfhundertfünfundsiebzehn Patienten wurden randomisiert und erhielten 1 Woche lang eine Anfangsdosis von Ranexa 500 mg zweimal täglich bzw. Placebo. Daran schloss sich zusätzlich zu der begleitenden Behandlung mit Amlodipin 10 mg einmal täglich eine sechswöchige Behandlung mit Ranexa 1000 mg zweimal täglich bzw. Placebo an. Darüber hinaus erhielten 45 % der Studienpopulation langfristig wirkende Nitrate. Ranexa führte, im Vergleich zu Placebo, zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl von Angina-Attacken pro Woche ( $p = 0,028$ ) sowie des Verbrauchs an schnell wirksamem Nitroglycerin ( $p = 0,014$ ). Sowohl die durchschnittliche Anzahl der Angina-Attacken als auch der verbrauchten Nitroglycerin-Tabletten verringerte sich um etwa eine pro Woche.

In der Dosisfindungshauptstudie MARISA wurde Ranolazin als Monotherapie angewendet. Einhunderteinundneunzig Patienten wurden randomisiert und erhielten nach einem Crossover-Studiendesign für jeweils eine Woche eine Behandlung mit Ranexa 500 mg zweimal täglich, 1000 mg zweimal täglich, 1500 mg zweimal täglich bzw. mit entsprechendem Placebo. Ranexa zeigte bei allen geprüften Dosierungen eine gegenüber dem Placebo größere Wirksamkeit für die Verlängerung der Belastungszeit, für die Zeit bis zum Auftreten einer Angina und für die Zeit bis zu einer ST-Streckensenkung um 1 mm, wobei sich eine dosisabhängige Wirkung zeigte. Die Verbesserung der Belastungsdauer war im Vergleich zu Placebo für alle drei Ranolazin-Dosierungen statistisch signifikant, und zwar von 24 Sekunden bei 500 mg zweimal täglich bis zu 46 Sekunden bei 1500 mg zweimal täglich, was auf eine dosisabhängige Wirkung hinweist. In dieser Studie war die Belastungsdauer am längsten bei der Gruppe, die 1.500 mg erhalten hatte. Es gab jedoch eine

disproportionale Zunahme an Nebenwirkungen, so dass die 1.500 mg Dosis nicht weiter untersucht wurde.

In einer großen Outcome-Studie (MERLIN-TIMI 36) an 6.560 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI ACS) gab es hinsichtlich des allgemeinen Mortalitätsrisikos (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,99), des Risikos eines plötzlichen Herztodes (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,87) oder hinsichtlich der Häufigkeit von symptomatischen dokumentierten Arrhythmien (3,0 % gegenüber 3,1 %) keinen Unterschied zwischen Ranexa und Placebo, wenn Ranexa ergänzend zur Standard-Arzneimitteltherapie gegeben wurde (die Betablocker, Calciumkanalblocker, Nitrate, Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker und ACE-Hemmer umfasste). Bei etwa der Hälfte der Patienten in MERLIN-TIMI 36 war Angina in der Vorgeschichte aufgetreten. Die Ergebnisse zeigten, dass die Belastungsdauer bei Ranolazin-Patienten 31 Sekunden länger als bei Placebo-Patienten war ( $p = 0,002$ ). Im Seattle Angina Questionnaire zeigten sich im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten signifikante Auswirkungen auf verschiedene Parameter, einschließlich der Angina-Häufigkeit ( $p < 0,001$ ).

Da nur ein geringer Anteil nicht-europäischer Probanden in die kontrollierten klinischen Studien aufgenommen wurde, können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei nicht-europäischen Personen gezogen werden.

In einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten, ereignisbezogenen Phase-III-Studie (RIVER-PCI) wurden 2604 Patienten im Alter  $\geq 18$  Jahren mit chronischer Angina pectoris und unvollständiger Revaskularisation nach perkutaner Koronarintervention (PCI) mit bis zu 1000 mg Ranolazin zweimal täglich behandelt (diese Dosis ist in der aktuellen Fachinformation nicht zugelassen). Es wurde kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf den primären kombinierten Studienendpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von Ischämie-bedingter Revaskularisation oder Ischämie-bedingter Hospitalisierung ohne Revaskularisation) in der Ranolazin-Gruppe (26,2 %) versus Placebo-Gruppe (28,3 %) festgestellt, HR 0,95, 95 % KI 0,82 – 1,10  $p = 0,48$ . Das Risiko für Gesamtmortalität, kardiovaskulären Tod oder ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz war zwischen den Behandlungsgruppen der Gesamtpopulation vergleichbar; dennoch wurden MACE im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten  $\geq 75$  Jahren berichtet, die mit Ranolazin behandelt wurden (17 % vs. 11,3 %); zusätzlich war eine numerische Erhöhung der Gesamtmortalität bei Patienten  $\geq 75$  Jahren zu beobachten (9,2 % vs. 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung von Ranexa werden Plasma-Spitzenkonzentrationen ( $C_{max}$ ) normalerweise nach 2 bis 6 Stunden beobachtet. Das Fließgleichgewicht wird im Allgemeinen bei zweimal täglicher Dosierung innerhalb von 3 Tagen erreicht.

Resorption: Die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Ranolazin nach oraler Anwendung von Ranolazin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung lag im Bereich von 35 % bis 50 %, bei großer interindividueller Variabilität. Die Ranexa-Exposition steigt stärker als proportional zur Dosis. Bei einer Erhöhung der Dosis von 500 mg auf 1000 mg zweimal täglich vergrößerte sich die AUC im Fließgleichgewicht um das 2,5- bis 3-Fache. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden betrug der  $C_{max}$ -Wert im Fließgleichgewicht nach einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich durchschnittlich etwa 1.770 (Std.abw. 1040) ng/ml. Der  $AUC_{0-12}$ -Wert im Fließgleichgewicht betrug durchschnittlich 13.700 (Std.abw. 8290) ng x h/ml. Nahrung beeinflusst die Resorptionsrate und den Resorptionsgrad von Ranolazin nicht.

Verteilung: Ranolazin wird zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an saures Alpha-1-Glykoprotein und schwach an Albumin. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ( $V_{ss}$ ) beträgt etwa 180 l.

Elimination: Ranolazin wird hauptsächlich durch Metabolismus ausgeschieden. Weniger als 5 % der Dosis werden unverändert über den Harn und die Fäzes ausgeschieden. Nach Anwendung einer



einzelnen oralen 500 mg Dosis von [<sup>14</sup>C]-Ranolazin bei gesunden Probanden fanden sich 73 % der Radioaktivität im Harn und 25 % in den Fäzes.

Die Clearance von Ranolazin ist dosisabhängig und nimmt mit steigender Dosis ab. Die Eliminations-Halbwertszeit liegt nach intravenöser Anwendung bei etwa 2 - 3 Stunden. Nach oraler Anwendung von Ranolazin liegt die terminale Halbwertszeit im Fließgleichgewicht wegen der durch die Resorptionsrate begrenzten Ausscheidung bei etwa 7 Stunden.

Biotransformation: Ranolazin wird schnell und umfassend verstoffwechselt. Bei gesunden jungen Erwachsenen macht Ranolazin nach einer oral angewendeten 500 mg-Einzeldosis von [<sup>14</sup>C]-Ranolazin etwa 13 % der Radioaktivität im Plasma aus. Eine große Anzahl von Metaboliten konnte im menschlichen Plasma (47 Metaboliten), im Harn (> 100 Metaboliten) und den Fäzes (25 Metaboliten) identifiziert werden. Es wurden vierzehn primäre Metabolisierungswege identifiziert, von denen die O-Demethylierung und die N-Dealkylierung die wichtigsten sind. In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Ranolazin primär durch CYP3A4, aber auch durch CYP2D6 metabolisiert wird. Bei einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich hatten Probanden mit fehlender CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer, SM) eine 62 % höhere AUC als Probanden mit vorhandener CYP2D6-Metabolisierungsfähigkeit (extensive Metabolisierer, EM). Bei der Dosierung von 1000 mg zweimal täglich betrug der entsprechende Unterschied 25 %.

### Spezielle Populationen

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Pharmakokinetik von Ranolazin wurde im Rahmen einer Auswertung der Populations-Pharmakokinetik an 928 Angina-Patienten und gesunden Probanden beurteilt.

Auswirkungen des Geschlechts: Das Geschlecht hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter.

Ältere Patienten: Das Alter allein hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter. Aufgrund ihrer altersbedingt verminderten Nierenfunktion kann die Ranolazin-Exposition bei älteren Patienten jedoch erhöht sein.

Körpergewicht: Es wird geschätzt, dass bei Probanden mit einem Gewicht von 40 kg die Exposition im Vergleich zu 70 kg wiegenden Probanden etwa 1,4-mal höher ist.

CHF: Es wird geschätzt, dass bei CHF der NYHA-Klassen III und IV die Plasmakonzentrationen etwa 1,3-mal höher sind.

Nierenfunktionsstörungen: In einer Studie zur Beurteilung des Einflusses der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Ranolazin war die Ranolazin-AUC bei Probanden mit leichter, mäßig starker und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion im Durchschnitt 1,7- bis 2-mal höher. Der AUC-Wert zeigte bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung eine große interindividuelle Variabilität. Die AUC von Metaboliten vergrößerte sich mit abnehmender Nierenfunktion. Die AUC eines pharmakologisch aktiven Metaboliten von Ranolazin war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung fünfmal größer.

In der Analyse der Populations-Pharmakokinetik wurde geschätzt, dass bei Probanden mit mäßig starker Funktionsstörung (Kreatinin-Clearance 40 ml/min) die Ranolazin-Exposition etwa auf das 1,2-fache steigt. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10 - 30 ml/min) wurde eine 1,3- bis 1,8-fache Zunahme der Ranolazin-Exposition geschätzt.

Der Einfluss von Dialyse auf die Pharmakokinetik von Ranolazin wurde nicht beurteilt.

Leberfunktionsstörungen: Die Pharmakokinetik von Ranolazin ist bei Patienten mit leichten oder mäßig starken Leberfunktionsstörungen beurteilt worden. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen war die

Ranolazin-AUC nicht beeinflusst, sie vergrößerte sich jedoch um das 1,8-Fache bei Patienten mit mäßig starken Funktionsstörungen. Die Verlängerung des QT-Intervalls war bei diesen Patienten stärker ausgeprägt.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Parameter von Ranolazin sind in der pädiatrischen Population (< 18 Jahren) nicht untersucht worden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, sie wurden jedoch bei ähnlichen Expositionsgraden wie den klinischen an Tieren gesehen: Ranolazin wurde bei Plasmakonzentrationen, die etwa dreimal höher als die vorgeschlagene klinische Maximaldosis waren, mit Konvulsionen und erhöhter Mortalität bei Ratten und Hunden in Verbindung gebracht.

Studien zur chronischen Toxizität an Ratten wiesen darauf hin, dass die Behandlung bei Expositionen, die leicht über den bei klinischen Patienten verwendeten lagen, mit Nebennierenveränderungen in Verbindung gebracht werden kann. Diese Wirkung wird mit erhöhten Cholesterinkonzentrationen im Plasma in Verbindung gebracht. An Menschen konnten keine ähnlichen Veränderungen identifiziert werden. Bei Menschen wurden keine Auswirkungen auf die Nebennierenrindendachse festgestellt.

In Langzeitstudien zum karzinogenen Potenzial bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag (150 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an Mäusen und 150 mg/kg/Tag (900 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an Ratten zeigte sich keine relevante Zunahme beim Vorkommen von Tumortypen jeglicher Art. Diese Dosierungen entsprechen dem 0,1- bzw. 0,8-Fachen der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosis von 2 Gramm (nach mg/m<sup>2</sup>) und stellen die maximal tolerierten Dosen für diese Species dar.

Bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 400 mg/kg/Tag (2400 mg/m<sup>2</sup>/Tag) bei Ratten sowie 150 mg/kg/Tag (1800 mg/m<sup>2</sup>/Tag) bei Kaninchen zeigten sich Anzeichen von Toxizität für Embryo und Muttertier, jedoch nicht für Teratogenität. Diese Dosierungen stellen das 2,7- bzw. 2-Fache der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosierung dar.

Tierstudien zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte von Ranolazin in Hinblick auf die männliche oder weibliche Fertilität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:

Carnaubawachs  
Hypromellose  
Magnesiumstearat  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumhydroxid  
Titandioxid

Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette:

Macrogol  
Polyvinylalkohol, teilweise hydrolisiert  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisenoxide und -hydroxide (E172)  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

in Blisterpackung: 5 Jahre

in einer Flasche: 4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 15 oder 20 Tabletten pro Blisterstreifen. Jeder Karton enthält 2, 3 oder 5 Blisterstreifen (30, 60 oder 100 Tabletten) oder eine HDPE-Flasche mit 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxemburg

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/462/003      60 Tabletten in Blisterpackung

EU/1/08/462/004      60 Tabletten in einer Flasche

EU/1/08/462/009      30 Tabletten in Blisterpackung

EU/1/08/462/010      100 Tabletten in Blisterpackung

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juli 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ranexa 750 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 750 mg Ranolazin.

Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 0,04 mg Tartrazin (E102) und 12,0 mg Laktose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Blassgrüne ovale Tablette, die auf einer Seite die Prägung 750 aufweist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Den Patienten muss die Gebrauchsinformation für Ranexa sowie die Patienten-Informationskarte ausgehändigt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, bei jedem Besuch ihre Patienten-Informationskarte und ihre Medikationsliste dem medizinischen Fachpersonal vorzulegen.

#### Dosierung

Ranexa ist in Form von Retardtabletten mit 375 mg, 500 mg und 750 mg erhältlich.

Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis von Ranexa beträgt 375 mg zweimal täglich. Nach 2 - 4 Wochen sollte die Dosis auf 500 mg zweimal täglich titriert und je nach Ansprechen des Patienten auf eine empfohlene Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich weiter titriert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Treten bei einem Patienten im Zusammenhang mit der Behandlung unerwünschte Ereignisse auf (z. B. Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen), kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa auf 500 mg oder 375 mg zweimal täglich erforderlich sein. Falls die Symptome nach einer Reduktion der Dosis nicht abklingen, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Begleitende Behandlung mit CYP3A4- und p-Glykoprotein- (P-gp) Inhibitoren: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten empfohlen, die mit mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Fluconazol, Erythromycin) oder P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin) behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Eine begleitende Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Nierenfunktionsstörungen: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml/min) empfohlen (siehe Abschnitte

4.4, 4.8 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Ranexa kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen: Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Ranexa kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der altersbedingt verminderten Nierenfunktion älterer Patienten kann bei ihnen die Ranolazin-Exposition erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei älteren Patienten traten unerwünschte Ereignisse häufiger auf (siehe Abschnitt 4.8).

Geringes Gewicht: Bei Patienten mit geringem Gewicht ( $\leq 60$  kg) traten unerwünschte Ereignisse häufiger auf. Bei Patienten mit geringem Gewicht sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Kongestive Herzinsuffizienz (CHF): Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer CHF (NYHA-Klassen III-IV) sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ranexa bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Ranexa-Tabletten müssen im Ganzen eingenommen, also nicht zerkleinert, zerbrochen oder zerkaut werden. Sie können zu den Mahlzeiten oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).  
Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vorsicht ist geboten bei der Verordnung oder Aufwärtstitrierung von Ranolazin an Patienten, bei denen eine erhöhte Exposition erwartet wird:

- Begleitende Anwendung mittelstarker CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- Begleitende Anwendung von P-gp-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- Leichte Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Ältere Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Patienten mit geringem Gewicht ( $\leq 60$  kg) (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2)
- Patienten mit mäßiger bis schwerer CHF (NYHA-Klassen III-IV) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)

Bei Patienten mit einer Kombination dieser Faktoren ist eine noch höhere Exposition zu erwarten. Das Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen ist wahrscheinlich. Wenn Ranexa bei Patienten angewendet wird, die eine Kombination von mehreren dieser Faktoren aufweisen, muss die

Überwachung auf unerwünschte Ereignisse häufig erfolgen, und - wenn erforderlich - die Dosis reduziert und die Behandlung abgebrochen werden.

Das Risiko, dass bei diesen Untergruppen eine erhöhte Exposition zu unerwünschten Ereignissen führt, ist bei Patienten mit fehlender CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer, SM) höher als bei Personen mit der Fähigkeit zur CYP2D6-Metabolisierung (extensive Metabolisierer, EM) (siehe Abschnitt 5.2). Den oben genannten Vorsichtsmaßnahmen liegt das Risiko bei einem CYP2D6-SM-Patienten zugrunde. Die Maßnahmen sind erforderlich, wenn der CYP2D6-Status unbekannt ist. Bei Patienten mit dem CYP2D6-Status „EM“ sind Vorsichtsmaßnahmen in geringerem Maße erforderlich. Wenn der CYP2D6-Status des Patienten ermittelt wurde (z. B. durch Genotypisierung) oder bekanntermaßen „EM“ ist, kann Ranexa bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, auch wenn bei ihnen eine Kombination von mehreren der oben genannten Risikofaktoren vorliegt.

Verlängerung der QT-Zeit: Eine populationsbasierte Analyse kombinierter Daten von Patienten und gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Steigung im Verhältnis von Plasmakonzentration zu korrigierter QT-Zeit (QTc-Zeit) auf 2,4 msec je 1000 ng/ml geschätzt wurde, was über den Plasmakonzentrationsbereich für Ranolazin 500 bis 1000 mg zweimal täglich etwa einer Zunahme von 2 - 7 msec entspricht. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit kongenitalem oder in der Familie aufgetretenem QT-Verlängerungssyndrom, bei Patienten mit bekanntermaßen erworbener Verlängerung des QT-Intervalls sowie bei Patienten, die mit einem Arzneimittel behandelt werden, das das QTc-Intervall beeinflusst, Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren zu einem Verlust der Wirksamkeit führt. Bei Patienten, die mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) behandelt werden, sollte Ranexa nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörungen: Die Nierenfunktion nimmt mit dem Alter ab. Daher ist es wichtig, während der Behandlung mit Ranolazin die Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.2).

Laktose: Dieses Arzneimittel enthält Laktose. Patienten mit selten vorkommender hereditärer Galaktose-Intoleranz, mit Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Tartrazin (E102): Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff Tartrazin (E102), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ranolazin

CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren: Ranolazin ist ein Substrat des Cytochroms CYP3A4. CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentrationen von Ranolazin. Bei erhöhten Plasmakonzentrationen kann auch die Möglichkeit des Auftretens von dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen (z. B. Übelkeit, Schwindel) zunehmen. Durch die begleitende Behandlung mit Ketoconazol 200 mg zweimal täglich erhöhte sich während der Ranolazin-Behandlung der AUC-Wert von Ranolazin um das 3,0- bis 3,9-Fache. Die Kombination von Ranolazin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grapefruitsaft ist ebenfalls ein starker CYP3A4-Inhibitor.

Diltiazem (180 bis 360 mg einmal täglich), ein mittelstarker CYP3A4-Inhibitor, verursacht dosisabhängig Erhöhungen der durchschnittlichen Ranolazin-Konzentrationen im Fließgleichgewicht um das 1,5- bis 2,4-Fache. Bei Patienten, die mit Diltiazem und anderen mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Fluconazol) behandelt werden, wird eine sorgfältige Titrierung der

Ranexa-Dosis empfohlen. Möglicherweise kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ranolazin ist ein Substrat für P-gp. P-gp-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Verapamil) erhöhen den Plasmaspiegel von Ranolazin. Verapamil (120 mg dreimal täglich) erhöht die Plasmakonzentrationen von Ranolazin im Fließgleichgewicht um das 2,2-Fache. Bei Patienten, die mit P-gp-Inhibitoren behandelt werden, wird eine sorgfältige Titrierung der Ranexa-Dosis empfohlen. Möglicherweise kann eine Abwärtstitrierung von Ranexa erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A4-Induktoren: Rifampicin (600 mg einmal täglich) vermindert die Plasmakonzentrationen von Ranolazin im Fließgleichgewicht um etwa 95 %. Während der Verabreichung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) sollte keine Behandlung mit Ranexa eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2D6-Inhibitoren: Da Ranolazin teilweise durch CYP2D6 metabolisiert wird, können Inhibitoren dieses Enzyms die Plasmakonzentrationen von Ranolazin erhöhen. Der starke CYP2D6-Inhibitor Paroxetin erhöhte bei einer Dosis von 20 mg einmal täglich die Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht bei einer Gabe von Ranolazin 1000 mg zweimal täglich durchschnittlich um das 1,2-Fache. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Bei einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich könnte die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2D6-Inhibitors zu einer Erhöhung des AUC-Werts von Ranolazin um etwa 62 % führen.

#### Auswirkungen von Ranolazin auf andere Arzneimittel

Ranolazin ist ein mittelstarker bis starker P-gp-Inhibitor und ein schwacher CYP3A4-Inhibitor und kann daher die Plasmakonzentrationen von P-gp- oder CYP3A4-Substraten erhöhen. Arzneimittel, die durch P-gp transportiert werden, könnten in stärkerem Maße im Gewebe verteilt werden.

Eine Dosisanpassung kann bei CYP3A4-sensitiven Substraten (z. B. Simvastatin, Lovastatin) und CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus) erforderlich sein, da Ranexa die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen kann.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Ranolazin ein schwacher CYP2D6-Inhibitor ist. Ranexa 750 mg zweimal täglich erhöhte die Plasmakonzentration von Metoprolol um das 1,8-Fache. Deshalb kann während der gleichzeitigen Anwendung mit Ranexa die Exposition von Metoprolol oder anderen CYP2D6-Substraten (z. B. Propafenon und Flecainid, oder - zu einem geringeren Ausmaß - trizyklische Antidepressiva und Antipsychotika) erhöht sein. Daher kann eine geringere Dosierung dieser Arzneimittel erforderlich sein.

Das Potenzial zur CYP2B6-Hemmung ist nicht beurteilt worden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung mit CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion, Efavirenz, Cyclophosphamid).

Digoxin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Ranexa und Digoxin wurde eine Erhöhung der Digoxin-Plasmakonzentrationen um durchschnittlich das 1,5-Fache berichtet. Nach der Einleitung und der Beendigung einer Ranexa-Therapie sollten die Digoxin-Spiegel daher überwacht werden.

Simvastatin: Der Metabolismus und die Clearance von Simvastatin sind in hohem Maße von CYP3A4 abhängig. Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die Plasmakonzentrationen von Simvastatin-Lacton und Simvastatinsäure um etwa das 2-Fache. Das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde mit hohen Dosen von Simvastatin in Verbindung gebracht und nach Markteinführung sind Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten beobachtet worden, die Ranexa und Simvastatin erhalten haben. Die Dosis von Simvastatin ist bei Patienten, die Ranexa einnehmen, auf einmal täglich 20 mg zu begrenzen, unabhängig von der Ranexa-Dosis.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die  $C_{\max}$  und die AUC von Atorvastatin 80 mg einmal täglich um das 1,4- bzw. 1,3-Fache und veränderte die  $C_{\max}$  und die AUC der Atorvastatin-

Metabolite um weniger als 35 %. Eine Dosisbegrenzung von Atorvastatin und eine entsprechende Überwachung der klinischen Parameter sind bei Patienten, die Ranexa einnehmen, in Erwägung zu ziehen.

Für andere Statine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin), ist eine Dosisbegrenzung bei Patienten, die Ranexa einnehmen, in Erwägung zu ziehen.

Tacrolimus, Ciclosporin, Sirolimus, Everolimus: Bei Patienten wurden nach Einnahme von Ranexa erhöhte Plasmaspiegel von Tacrolimus, einem CYP3A4-Substrat, beobachtet. Es wird empfohlen, die Tacrolimus-Plasma-Spiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Ranexa und Tacrolimus zu überwachen und die Tacrolimus-Dosierung entsprechend anzupassen. Dieses Vorgehen wird ebenfalls für andere CYP3A4-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Ciclosporin, Sirolimus, Everolimus) empfohlen.

Arzneimittel, die über den organischen Kationentransporter-2 (OCT2) transportiert werden: Die Plasmaspiegel von Metformin (1000 mg zweimal täglich) erhöhten sich um das 1,4- und 1,8-Fache bei Personen mit Typ 2-Diabetes mellitus, die zweimal täglich 500 mg bzw. 1000 mg Ranexa einnahmen. Die Exposition anderer OCT2-Substrate, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Pindolol und Vareniclin, kann in ähnlichem Ausmaß beeinflusst werden.

Theoretisch besteht das Risiko, dass durch die gleichzeitige Behandlung mit Ranolazin und anderen, bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängernden Arzneimitteln eine pharmakodynamische Wechselwirkung verursacht werden könnte, die das potenzielle Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöht. Zu solchen Arzneimitteln gehören beispielsweise bestimmte Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid), Erythromycin und trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Doxepin, Amitriptylin).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ranolazin bei Schwangeren vor. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ranexa darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ranolazin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von Ranolazin in die Muttermilch ist nicht am Tiermodell untersucht worden. Ranexa darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität: Reproduktionsstudien an Tieren zeigten keine unerwünschten Effekte auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Der Effekt von Ranolazin auf die Fertilität beim Menschen ist unbekannt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Ranexa auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ranexa kann Schwindel, verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Verwirrheitszustände, gestörte Koordination, Halluzinationen verursachen (siehe Abschnitt 4.8), was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen bei Patienten, die Ranexa erhalten, sind im Allgemeinen leicht bis mäßig stark und entwickeln sich häufig innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen. Sie wurden während des



klinischen Entwicklungsprogramms der Phase III berichtet. Bei diesem Programm wurden insgesamt 1.030 Patienten mit chronischer Angina pectoris mit Ranexa behandelt.

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung zumindest als möglich betrachtet wird, nach Körpersystem, Organklasse und absoluter Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und Sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Gelegentlich:* Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation.

*Selten:* Hyponatriämie

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Gelegentlich:* Beklemmung, Insomnie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen.

*Selten:* Desorientiertheit.

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Häufig:* Schwindel, Kopfschmerzen.

*Gelegentlich:* Lethargie, Synkope, Hypästhesie, Somnolenz, Tremor, orthostatischer Schwindel, Parästhesie.

*Selten:* Amnesie, Bewusstseinsverminderung, Bewusstlosigkeit, gestörte Koordination, Gangstörungen, Parosmie.

#### Augenerkrankungen

*Gelegentlich:* verschwommenes Sehen, Sehstörung, Doppeltsehen.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

*Gelegentlich:* Vertigo, Tinnitus.

*Selten:* Eingeschränktes Hörvermögen.

#### Gefäßerkrankungen

*Gelegentlich:* fliegende Hitze, Hypotonie.

*Selten:* periphere Kälte, orthostatische Hypotonie.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Gelegentlich:* Dyspnoe, Husten, Epistaxis.

*Selten:* Engegefühl im Rachen.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Obstipation, Erbrechen, Übelkeit.

*Gelegentlich:* Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden.

*Selten:* Pankreatitis, erosive Duodenitis, orale Hypästhesie.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Gelegentlich:* Pruritus, Hyperhidrose.

*Selten:* Angioödem, allergische Dermatitis, Urtikaria, kalter Schweiß, Ausschlag.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

*Gelegentlich:* Schmerz in den Extremitäten, Muskelkrampf, Gelenkschwellung, Muskelschwäche.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Gelegentlich:* Dysurie, Hämaturie, Chromaturie.

*Selten:* akutes Nierenversagen, Harnretention

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Selten:* erektile Dysfunktion.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Asthenie.

*Gelegentlich:* Müdigkeit, peripheres Ödem.

## Untersuchungen

*Gelegentlich:* Blut-Kreatinin erhöht, Blutharnstoff erhöht, verlängertes korrigiertes QT-Intervall, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht, vermindertes Gewicht.

*Selten:* Leberenzymwerte erhöht.

In der MERLIN-TIMI-36-Studie war das Profil der unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen ähnlich. In dieser Langzeitstudie wurden ferner Fälle von akutem Nierenversagen mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % sowohl bei den Patienten, die Placebo als auch bei denen, die Ranolazin erhielten, berichtet. Die Auswertungen der Daten von Patienten, die bei einer Behandlung mit anderen antianginös wirkenden Arzneimitteln ein höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse aufweisen dürften, z. B. Patienten mit Diabetes, Herzinsuffizienz der Klassen I und II oder obstruktiver Atemwegserkrankung, haben bestätigt, dass diese Erkrankungen nicht mit einer klinisch bedeutsamen Zunahme des Auftretens unerwünschter Ereignisse in Verbindung gebracht werden konnten.

In der RIVER-PCI-Studie (siehe Abschnitt 5.1), in der Patienten mit unvollständiger Revaskularisation nach perkutaner Koronarintervention (PCI) bis zu 1000 mg Ranolazin zweimal täglich oder Placebo über etwa 70 Wochen erhielten, wurde eine Zunahme des Auftretens unerwünschter Ereignisse beobachtet. In dieser Studie gab es in der Ranolazin-Gruppe eine höhere Melderate für Herzinsuffizienz (2,2 % vs. 1,0 % für Placebo). Auch transitorische ischämische Attacken traten im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten auf, die mit 1000 mg Ranolazin (1,0 % vs. 0,2 %) zweimal täglich behandelt wurden; die Inzidenz von Schlaganfällen war hingegen zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Ranolazin 1,7 % vs. Placebo 1,5 %).

Ältere Patienten, Nierenfunktionsstörung und geringes Gewicht: Im Allgemeinen traten unerwünschte Ereignisse häufiger bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf, die Ereignisse in diesen Untergruppen waren jedoch vom gleichen Typ wie die in der allgemeinen Population beobachteten. Von den am häufigsten berichteten Ereignissen traten die folgenden Ereignisse unter Ranexa (Placebo-korrigierte Häufigkeiten) häufiger bei älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) als bei jüngeren Patienten ( $< 75$  Jahre) auf: Obstipation (8 % gegenüber 5 %), Übelkeit (6 % gegenüber 3 %), Hypotonie (5 % gegenüber 1 %) und Erbrechen (4 % gegenüber 1 %).

Bei Patienten mit leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $\geq 30 - 80$  ml/min) wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $> 80$  ml/min) die folgenden Ereignisse mit den folgenden Placebo-korrigierten Häufigkeiten berichtet: Obstipation (8 % gegenüber 4 %), Schwindel (7 % gegenüber 5 %) und Übelkeit (4 % gegenüber 2 %).

Im Allgemeinen ähnelten Typ und Häufigkeit der bei Patienten mit geringem Körpergewicht ( $\leq 60$  kg) berichteten unerwünschten Ereignisse den Befunden von Patienten mit höherem Gewicht ( $> 60$  kg). Die Placebo-korrigierten Häufigkeiten der folgenden häufigen unerwünschten Ereignisse waren jedoch bei Patienten mit geringem Gewicht größer als bei schwereren Patienten: Übelkeit (14 % gegenüber 2 %), Erbrechen (6 % gegenüber 1 %) und Hypotonie (4 % gegenüber 2 %).

Laborbefunde: Bei mit Ranexa behandelten gesunden Probanden und Patienten wurden geringfügige, klinisch nicht signifikante reversible Erhöhungen der Serumkreatininspiegel beobachtet. Renale Toxizität ist im Zusammenhang mit diesen Befunden nicht aufgetreten. Eine Studie zur renalen Funktion an gesunden Probanden zeigte eine Reduktion der Kreatinin-Clearance ohne Veränderung der glomerulären Filtrationsrate, was mit der Hemmung der renalen tubulären Sekretion von Kreatinin im Einklang steht.

## **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In einer Verträglichkeitsstudie mit Angina-Patienten, bei der hohe Dosen oral verabreicht wurden, traten Schwindel, Übelkeit und Erbrechen abhängig von der Dosis häufiger auf. In einer Überdosierungsstudie mit intravenöser Verabreichung an gesunde Probanden wurden zusätzlich zu diesen unerwünschten Ereignissen Diplopie, Lethargie und Synkope beobachtet. Im Falle einer Überdosis muss der Patient engmaschig überwacht werden, und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein.

Ranolazin wird zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden, daher ist eine vollständige Entfernung durch Hämodialyse unwahrscheinlich.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Ranolazin ist weitestgehend unbekannt. Ranolazin hat möglicherweise antianginöse Wirkungen durch die Hemmung des späten Natriumstroms in die kardialen Zellen. Dadurch wird die intrazelluläre Natriumakkumulation reduziert und infolge dessen die intrazelluläre Calciumüberladung verringert. Es wird angenommen, dass Ranolazin durch seine Reduktionswirkung auf den späten Natriumstrom dieses intrazelluläre Ionenungleichgewicht bei Ischämie vermindert. Diese Reduktion der intrazellulären Calciumüberladung dürfte die myokardiale Relaxation verbessern und dadurch die diastolische linksventrikuläre Steifigkeit vermindern. Eine Open-Label-Studie an 5 Patienten mit QT-Verlängerungssyndrom (dabei LQT3 mit der Genmutation SCN5A  $\Delta$ KPQ) ergab eine erhebliche Verkürzung des korrigierten QT-Intervalls und eine Verbesserung der diastolischen Relaxation und lieferte damit den klinischen Beweis für die Hemmung des späten Natriumstroms durch Ranolazin.

Diese Wirkungen sind unabhängig von Veränderungen der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder der Vasodilatation.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämodynamische Wirkungen: Bei Patienten, die in kontrollierten Studien entweder mit Ranolazin allein oder in Kombination mit anderen antianginös wirkenden Arzneimitteln behandelt worden sind, wurde eine minimale Verminderung der durchschnittlichen Herzfrequenz (< 2 Schläge pro Minute) und des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks (< 3 mmHg) beobachtet.

Elektrokardiografische Wirkungen: Bei mit Ranexa behandelten Patienten wurden dosis- und plasmakonzentrationsabhängige Verlängerungen des QTc-Intervalls (etwa 6 msec bei einer Dosierung von 1000 mg zweimal täglich), Reduktionen der T-Wellen-Amplitude sowie in einigen Fällen biphasische T-Wellen beobachtet. Es wird angenommen, dass diese Wirkungen von Ranolazin auf das Oberflächen-Elektrokardiogramm aus der Hemmung des schnellen Gleichrichter-Kaliumstroms resultieren, was das ventrikuläre Aktionspotenzial verlängert, sowie aus der Hemmung des späten Natriumstroms, was das ventrikuläre Aktionspotenzial verkürzt. Eine Populationsanalyse kombinierter Daten von 1.308 Patienten und gesunden Probanden hat gezeigt, dass die QTc-Zeit gegenüber dem

Basiswert um durchschnittlich 2,4 msec je 1.000 ng/ml Ranolazin-Plasmakonzentration anstieg. Dieser Wert stimmt mit den Daten aus klinischen Pivot-Studien überein, in denen die durchschnittlichen Veränderungen des QTcF-Wertes (Fridericia-Formel) gegenüber dem Basiswert nach Dosierungen von 500 und 750 mg zweimal täglich 1,9 bzw. 4,9 msec betragen. Die Steigung ist steiler bei Patienten mit klinisch signifikanter Leberfunktionsstörung.

In einer großen Outcome-Studie (MERLIN-TIMI 36) an 6.560 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI ACS) gab es hinsichtlich des allgemeinen Mortalitätsrisikos (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,99), des Risikos eines plötzlichen Herztodes (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,87) oder hinsichtlich der Häufigkeit von symptomatischen dokumentierten Arrhythmien (3,0 % gegenüber 3,1 %) keinen Unterschied zwischen Ranexa und Placebo.

In der MERLIN-TIMI-36-Studie wurden bei 3.162 mit Ranexa behandelten Patienten während des 7-tägigen Holter Monitorings keine proarrhythmischen Wirkungen beobachtet. Bei den mit Ranexa behandelten Patienten traten Arrhythmien signifikant seltener (80 %) auf als bei der Placebo-Gruppe (87 %), einschließlich ventrikulärer Tachykardie  $\geq 8$  Schläge (5 % gegenüber 8 %).

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranexa bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Angina gezeigt, entweder als Einzelgabe oder wenn der Nutzen anderer antianginös wirkender Arzneimittel suboptimal war.

In der Pivot-Studie CARISA wurde Ranexa ergänzend zu einer Behandlung mit Atenolol 50 mg einmal täglich, Amlodipin 5 mg einmal täglich oder Diltiazem 180 mg einmal täglich gegeben. Achthundertdreiundzwanzig Patienten (23 % Frauen) wurden randomisiert und erhielten eine 12-wöchige Behandlung mit Ranexa 750 mg zweimal täglich, 1000 mg zweimal täglich oder mit Placebo. Ranexa als Ergänzungstherapie zeigte bei beiden geprüften Dosierungen eine größere Wirksamkeit für die Verlängerung der Belastungszeit im Tal nach 12 Wochen als Placebo. Zwischen den beiden Dosierungen gab es jedoch keinen Unterschied in der Belastungsdauer (24 Sekunden im Vergleich zu Placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl von Angina-Attacken pro Woche sowie des Verbrauchs an schnell wirksamem Nitroglycerin. Während der Behandlung entwickelte sich keine Toleranz gegenüber Ranolazin, und nach abruptem Absetzen wurden keine Fälle einer Rebound-bedingten Zunahme von Angina-Attacken beobachtet. Bei einer Dosierung von 1000 mg zweimal täglich betrug die Verbesserung der Belastungsdauer bei Frauen etwa 33 % der bei Männern erreichten Verbesserung. Der Rückgang der Häufigkeit von Angina-Attacken und des Verbrauchs an Nitroglycerin war jedoch bei Männern und Frauen gleich. In Anbetracht der dosisabhängigen Nebenwirkungen und der ähnlichen Wirksamkeit bei 750 und 1000 mg zweimal täglich wird eine Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich empfohlen.

In einer zweiten Studie, ERICA, wurde Ranexa ergänzend zur Behandlung mit Amlodipin 10 mg einmal täglich (der maximalen zugelassenen Dosis) gegeben. Fünfhundertfünfundsiebzig Patienten wurden randomisiert und erhielten 1 Woche lang eine Anfangsdosis von Ranexa 500 mg zweimal täglich bzw. Placebo. Daran schloss sich zusätzlich zu der begleitenden Behandlung mit Amlodipin 10 mg einmal täglich eine sechswöchige Behandlung mit Ranexa 1000 mg zweimal täglich bzw. Placebo an. Darüber hinaus erhielten 45 % der Studienpopulation langfristig wirkende Nitrate. Ranexa führte, im Vergleich zu Placebo, zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl von Angina-Attacken pro Woche ( $p = 0,028$ ) sowie des Verbrauchs an schnell wirksamem Nitroglycerin ( $p = 0,014$ ). Sowohl die durchschnittliche Anzahl der Angina-Attacken als auch der verbrauchten Nitroglycerin-Tabletten verringerte sich um etwa eine pro Woche.

In der Dosisfindungshauptstudie MARISA wurde Ranolazin als Monotherapie angewendet. Einhunderteinundneunzig Patienten wurden randomisiert und erhielten nach einem Crossover-Studiendesign für jeweils eine Woche eine Behandlung mit Ranexa 500 mg zweimal täglich, 1000 mg

zweimal täglich, 1500 mg zweimal täglich bzw. mit entsprechendem Placebo. Ranexa zeigte bei allen geprüften Dosierungen eine gegenüber dem Placebo größere Wirksamkeit für die Verlängerung der Belastungszeit, für die Zeit bis zum Auftreten einer Angina und für die Zeit bis zu einer ST-Streckensenkung um 1 mm, wobei sich eine dosisabhängige Wirkung zeigte. Die Verbesserung der Belastungsdauer war im Vergleich zu Placebo für alle drei Ranolazin-Dosierungen statistisch signifikant, und zwar von 24 Sekunden bei 500 mg zweimal täglich bis zu 46 Sekunden bei 1500 mg zweimal täglich, was auf eine dosisabhängige Wirkung hinweist. In dieser Studie war die Belastungsdauer am längsten bei der Gruppe, die 1.500 mg erhalten hatte. Es gab jedoch eine disproportionale Zunahme an Nebenwirkungen, so dass die 1.500 mg Dosis nicht weiter untersucht wurde.

In einer großen Outcome-Studie (MERLIN-TIMI 36) an 6.560 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit instabiler Angina/Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI ACS) gab es hinsichtlich des allgemeinen Mortalitätsrisikos (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,99), des Risikos eines plötzlichen Herztodes (relatives Risiko Ranolazin:Placebo 0,87) oder hinsichtlich der Häufigkeit von symptomatischen dokumentierten Arrhythmien (3,0 % gegenüber 3,1 %) keinen Unterschied zwischen Ranexa und Placebo, wenn Ranexa ergänzend zur Standard-Arzneimitteltherapie gegeben wurde (die Betablocker, Calciumkanalblocker, Nitrate, Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker und ACE-Hemmer umfasste). Bei etwa der Hälfte der Patienten in MERLIN-TIMI 36 war Angina in der Vorgeschichte aufgetreten. Die Ergebnisse zeigten, dass die Belastungsdauer bei Ranolazin-Patienten 31 Sekunden länger als bei Placebo-Patienten war ( $p = 0,002$ ). Im Seattle Angina Questionnaire zeigten sich im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten signifikante Auswirkungen auf verschiedene Parameter, einschließlich der Angina-Häufigkeit ( $p < 0,001$ ).

Da nur ein geringer Anteil nicht-europider Probanden in die kontrollierten klinischen Studien aufgenommen wurde, können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei nicht-europiden Personen gezogen werden.

In einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten, ereignisbezogenen Phase-III-Studie (RIVER-PCI) wurden 2604 Patienten im Alter  $\geq 18$  Jahren mit chronischer Angina pectoris und unvollständiger Revaskularisation nach perkutaner Koronarintervention (PCI) mit bis zu 1000 mg Ranolazin zweimal täglich behandelt (diese Dosis ist in der aktuellen Fachinformation nicht zugelassen). Es wurde kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf den primären kombinierten Studienendpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von Ischämie-bedingter Revaskularisation oder Ischämie-bedingter Hospitalisierung ohne Revaskularisation) in der Ranolazin-Gruppe (26,2 %) versus Placebo-Gruppe (28,3 %) festgestellt, HR 0,95, 95 % KI 0,82 – 1,10  $p = 0,48$ . Das Risiko für Gesamtmortalität, kardiovaskulären Tod oder ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz war zwischen den Behandlungsgruppen der Gesamtpopulation vergleichbar; dennoch wurden MACE im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten  $\geq 75$  Jahren berichtet, die mit Ranolazin behandelt wurden (17 % vs. 11,3 %); zusätzlich war eine numerische Erhöhung der Gesamtmortalität bei Patienten  $\geq 75$  Jahren zu beobachten (9,2 % vs. 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung von Ranexa werden Plasma-Spitzenkonzentrationen ( $C_{max}$ ) normalerweise nach 2 bis 6 Stunden beobachtet. Das Fließgleichgewicht wird im Allgemeinen bei zweimal täglicher Dosierung innerhalb von 3 Tagen erreicht.

Resorption: Die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Ranolazin nach oraler Anwendung von Ranolazin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung lag im Bereich von 35 % bis 50 %, bei großer interindividueller Variabilität. Die Ranexa-Exposition steigt stärker als proportional zur Dosis. Bei einer Erhöhung der Dosis von 500 mg auf 1000 mg zweimal täglich vergrößerte sich die AUC im Fließgleichgewicht um das 2,5- bis 3-Fache. In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden betrug der  $C_{max}$ -Wert im Fließgleichgewicht nach einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich durchschnittlich etwa 1.770 (Std.abw. 1040) ng/ml. Der  $AUC_{0-12}$ -Wert im Fließgleichgewicht

betrug durchschnittlich 13.700 (Std.abw. 8290) ng x h/ml. Nahrung beeinflusst die Resorptionsrate und den Resorptionsgrad von Ranolazin nicht.

Verteilung: Ranolazin wird zu etwa 62 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an saures Alpha-1-Glykoprotein und schwach an Albumin. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ( $V_{ss}$ ) beträgt etwa 180 l.

Elimination: Ranolazin wird hauptsächlich durch Metabolismus ausgeschieden. Weniger als 5 % der Dosis werden unverändert über den Harn und die Fäzes ausgeschieden. Nach Anwendung einer einzelnen oralen 500 mg Dosis von [ $^{14}$ C]-Ranolazin bei gesunden Probanden fanden sich 73 % der Radioaktivität im Harn und 25 % in den Fäzes.

Die Clearance von Ranolazin ist dosisabhängig und nimmt mit steigender Dosis ab. Die Eliminations-Halbwertszeit liegt nach intravenöser Anwendung bei etwa 2 - 3 Stunden. Nach oraler Anwendung von Ranolazin liegt die terminale Halbwertszeit im Fließgleichgewicht wegen der durch die Resorptionsrate begrenzten Ausscheidung bei etwa 7 Stunden.

Biotransformation: Ranolazin wird schnell und umfassend verstoffwechselt. Bei gesunden jungen Erwachsenen macht Ranolazin nach einer oral angewendeten 500 mg-Einzeldosis von [ $^{14}$ C]-Ranolazin etwa 13 % der Radioaktivität im Plasma aus. Eine große Anzahl von Metaboliten konnte im menschlichen Plasma (47 Metaboliten), im Harn (> 100 Metaboliten) und den Fäzes (25 Metaboliten) identifiziert werden. Es wurden vierzehn primäre Metabolisierungswege identifiziert, von denen die O-Demethylierung und die N-Dealkylierung die wichtigsten sind. In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Ranolazin primär durch CYP3A4, aber auch durch CYP2D6 metabolisiert wird. Bei einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich hatten Probanden mit fehlender CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer, SM) eine 62 % höhere AUC als Probanden mit vorhandener CYP2D6-Metabolisierungsfähigkeit (extensive Metabolisierer, EM). Bei der Dosierung von 1000 mg zweimal täglich betrug der entsprechende Unterschied 25 %.

### Spezielle Populationen

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Pharmakokinetik von Ranolazin wurde im Rahmen einer Auswertung der Populations-Pharmakokinetik an 928 Angina-Patienten und gesunden Probanden beurteilt.

Auswirkungen des Geschlechts: Das Geschlecht hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter.

Ältere Patienten: Das Alter allein hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter. Aufgrund ihrer altersbedingt verminderten Nierenfunktion kann die Ranolazin-Exposition bei älteren Patienten jedoch erhöht sein.

Körpergewicht: Es wird geschätzt, dass bei Probanden mit einem Gewicht von 40 kg die Exposition im Vergleich zu 70 kg wiegenden Probanden etwa 1,4-mal höher ist.

CHF: Es wird geschätzt, dass bei CHF der NYHA-Klassen III und IV die Plasmakonzentrationen etwa 1,3-mal höher sind.

Nierenfunktionsstörungen: In einer Studie zur Beurteilung des Einflusses der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Ranolazin war die Ranolazin-AUC bei Probanden mit leichter, mäßig starker und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion im Durchschnitt 1,7- bis 2-mal höher. Der AUC-Wert zeigte bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung eine große interindividuelle Variabilität. Die AUC von Metaboliten vergrößerte sich mit abnehmender Nierenfunktion. Die AUC eines pharmakologisch aktiven Metaboliten von Ranolazin war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung fünfmal größer.

In der Analyse der Populations-Pharmakokinetik wurde geschätzt, dass bei Probanden mit mäßig starker Funktionsstörung (Kreatinin-Clearance 40 ml/min) die Ranolazin-Exposition etwa auf das 1,2-Fache steigt. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10 - 30 ml/min) wurde eine 1,3- bis 1,8-fache Zunahme der Ranolazin-Exposition geschätzt.

Der Einfluss von Dialyse auf die Pharmakokinetik von Ranolazin wurde nicht beurteilt.

Leberfunktionsstörungen: Die Pharmakokinetik von Ranolazin ist bei Patienten mit leichten oder mäßig starken Leberfunktionsstörungen beurteilt worden. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen war die Ranolazin-AUC nicht beeinflusst, sie vergrößerte sich jedoch um das 1,8-Fache bei Patienten mit mäßig starken Funktionsstörungen. Die Verlängerung des QT-Intervalls war bei diesen Patienten stärker ausgeprägt.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Parameter von Ranolazin sind in der pädiatrischen Population (< 18 Jahren) nicht untersucht worden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, sie wurden jedoch bei ähnlichen Expositionsgraden wie den klinischen an Tieren gesehen: Ranolazin wurde bei Plasmakonzentrationen, die etwa dreimal höher als die vorgeschlagene klinische Maximaldosis waren, mit Konvulsionen und erhöhter Mortalität bei Ratten und Hunden in Verbindung gebracht.

Studien zur chronischen Toxizität an Ratten wiesen darauf hin, dass die Behandlung bei Expositionen, die leicht über den bei klinischen Patienten verwendeten lagen, mit Nebennierenveränderungen in Verbindung gebracht werden kann. Diese Wirkung wird mit erhöhten Cholesterinkonzentrationen im Plasma in Verbindung gebracht. An Menschen konnten keine ähnlichen Veränderungen identifiziert werden. Bei Menschen wurden keine Auswirkungen auf die Nebennierenrindenachse festgestellt.

In Langzeitstudien zum karzinogenen Potenzial bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag (150 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an Mäusen und 150 mg/kg/Tag (900 mg/m<sup>2</sup>/Tag) an Ratten zeigte sich keine relevante Zunahme beim Vorkommen von Tumortypen jeglicher Art. Diese Dosierungen entsprechen dem 0,1- bzw. 0,8-Fachen der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosis von 2 Gramm (nach mg/m<sup>2</sup>) und stellen die maximal tolerierten Dosen für diese Species dar.

Bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 400 mg/kg/Tag (2400 mg/m<sup>2</sup>/Tag) bei Ratten sowie 150 mg/kg/Tag (1800 mg/m<sup>2</sup>/Tag) bei Kaninchen zeigten sich Anzeichen von Toxizität für Embryo und Muttertier, jedoch nicht für Teratogenität. Diese Dosierungen stellen das 2,7- bzw. 2-Fache der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosierung dar.

Tierstudien zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte von Ranolazin in Hinblick auf die männliche oder weibliche Fertilität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:

Carnaubawachs

Hypromellose

Magnesiumstearat

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)

Mikrokristalline Cellulose

Natriumhydroxid

Titandioxid

Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:

Glyceroltriacetat

Laktose-Monohydrat

Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

in Blisterpackung: 5 Jahre

in einer Flasche: 4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 15 oder 20 Tabletten pro Blisterstreifen. Jeder Karton enthält 2, 3 oder 5 Blisterstreifen (30, 60 oder 100 Tabletten) oder eine HDPE-Flasche mit 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/462/005	60 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/006	60 Tabletten in einer Flasche
EU/1/08/462/011	30 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/012	100 Tabletten in Blisterpackung

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juli 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2013

**10. STAND DER INFORMATION**



Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Fine Foods N.T.M. SpA  
Via Grignano 43  
24041 Brembate (BG)  
Italien

oder

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

oder

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

oder

Fine Foods N.T.M. SpA  
Via R. Follereau 25  
24027 Nembro (BG)  
Italien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP wird alle drei Jahre vorgelegt.

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Die PIK - die innen in die Faltschachtel eingelegt ist - muss die folgenden wichtigen Angaben enthalten (siehe auch Anhang IIIA):

Information für medizinisches Fachpersonal

Hinsichtlich der Informationen für das medizinische Fachpersonal muss die PIK die folgenden Angaben in Bezug auf Ranexa enthalten:

- Dass die Fachinformation zu Ranexa (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Rate gezogen werden muss, bevor dem Patienten ein Arzneimittel verordnet wird, da es potenzielle Wechselwirkungen gibt, die berücksichtigt werden müssen.
- Dass Ranexa kontraindiziert ist bei Patienten, die folgende Arzneimittel anwenden:
  - Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon)
  - Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron
- Dass eine Reduktion der Ranexa-Dosis bei Anwendung in Kombination mit den folgenden Arzneimitteln erforderlich sein kann:
  - Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol)
  - P-gp-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Verapamil)
- Dass Vorsicht geboten ist, wenn Ranexa Patienten verordnet wird, die:
  - bestimmte andere in der Produktinformation aufgeführte Arzneimittel einnehmen
  - bestimmte andere in der Produktinformation aufgeführte Risikofaktoren aufweisen
- Dass die Patienten über mögliche Wechselwirkungen mit anderen verordneten Arzneimitteln informiert und angewiesen werden müssen, beim Auftreten von Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen ihren Arzt aufzusuchen.

Patienteninformation

Die PIK muss außerdem die folgenden Informationen für die Patienten enthalten:

- Dass die Patienten die Karte jedem an ihrer Behandlung beteiligten Arzt zeigen müssen
- Dass die Patienten vor der Behandlung mit Ranexa ihren Arzt informieren müssen, wenn sie an einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen leiden:

- Nierenprobleme
  - Leberprobleme
  - wenn sie jemals ein Elektrokardiogramm (EKG) mit anormalen Werten hatten
  - wenn sie Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen, HIV-Infektion, Depression oder Herzrhythmusstörungen einnehmen
  - wenn sie das pflanzliche Mittel Johanniskraut einnehmen
  - wenn sie Arzneimittel zur Behandlung von Allergien anwenden
  - wenn sie Arzneimittel zur Behandlung zu hoher Cholesterin-Werte im Blut einnehmen
  - wenn sie Arzneimittel zur Risikoreduktion der Abstoßung eines transplantierten Organs einnehmen
- Dass die Patienten während der Behandlung mit Ranexa:
    - keinen Grapefruitsaft trinken dürfen
    - ihren Arzt benachrichtigen müssen, wenn sie unter Schwindelgefühl oder Übelkeit leiden, erbrechen müssen oder wenn nach Beginn der Ranexa-Anwendung unerwartete Symptome auftreten.
  - Dass weitere Informationen in der Packungsbeilage zu Ranexa nachgelesen werden können.
  - Dass die Patienten stets eine Liste aller von ihnen angewendeten Arzneimittel bei sich tragen müssen, wenn sie einen Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal aufsuchen
- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

#### *Arzneimittelüberwachungssystem*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Arzneimittelüberwachungssystem, das im Modul 1.8.1 des Zulassungsdossiers beschrieben ist, eingerichtet und aktiv ist, bevor und während das Produkt auf dem Markt ist.

#### *Risikomanagement-Plan*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Arzneimittelüberwachungsplan ausführlich dargelegten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten durchzuführen, wie in der Version 0006 des Risikomanagement-Plans (RMP) im Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags und in allen nachfolgenden vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) genehmigten Aktualisierungen des RMP vereinbart.

Nach der CHMP-Richtlinie für Risikomanagement-Systeme für Humanarzneimittel muss der aktualisierte RMP zur gleichen Zeit wie der nächste regelmäßig aktualisierte Bericht zur Sicherheit (PSUR: Periodic Safety Update Report) eingereicht werden.

Darüber hinaus muss ein aktualisierter RMP eingereicht werden:

- Wenn neue Informationen vorliegen, die sich auf die gegenwärtige Sicherheitsspezifikation, den Arzneimittelüberwachungsplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung auswirken können
- Innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen Meilensteins (zur Arzneimittelüberwachung oder Risikominimierung)
- Auf Anforderung der EMA

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

Karton, der Blisterstreifen enthält oder Karton, der eine HDPE-Flasche enthält, und Flaschenetikett.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ranexa 375 mg Retardtabletten  
Ranolazin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Retardtablette enthält 375 mg Ranolazin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
100 Retardtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Unzerkaut schlucken. Nicht kauen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**



**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/462/001	60 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/002	60 Tabletten in einer Flasche
EU/1/08/462/007	30 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/008	100 Tabletten in Blisterpackung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Hier öffnen

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ranexa 375 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ranexa 375 mg Retardtabletten  
Ranolazin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Menarini International O.L. S.A.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

Karton, der Blisterstreifen enthält oder Karton, der eine HDPE-Flasche enthält, und Flaschenetikett.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ranexa 500 mg Retardtabletten  
Ranolazin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Retardtablette enthält 500 mg Ranolazin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
100 Retardtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Unzerkaut schlucken. Nicht kauen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/462/003	60 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/004	60 Tabletten in einer Flasche
EU/1/08/462/009	30 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/010	100 Tabletten in Blisterpackung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Hier öffnen

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ranexa 500 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ranexa 500 mg Retardtabletten  
Ranolazin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Menarini International O.L. S.A.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

Karton, der Blisterstreifen enthält oder Karton, der eine HDPE-Flasche enthält, und Flaschenetikett.

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ranexa 750 mg Retardtabletten  
Ranolazin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Retardtablette enthält 750 mg Ranolazin.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Tartrazin (E102) und Laktose; weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Retardtabletten  
60 Retardtabletten  
100 Retardtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Unzerkaut schlucken. Nicht kauen.  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/462/005	60 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/006	60 Tabletten in einer Flasche
EU/1/08/462/011	30 Tabletten in Blisterpackung
EU/1/08/462/012	100 Tabletten in Blisterpackung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Hier öffnen

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ranexa 750 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ranexa 750 mg Retardtabletten  
Ranolazin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Menarini International O.L. S.A.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



## HERAUSZIEHEN

<p>Ranexa Patienten-Informationskarte (Tragen Sie diese Karte ständig bei sich)</p> <p><b><u>Information für den Patienten</u></b></p> <p>Diese Karte enthält wichtige Sicherheitshinweise, die Sie beachten sollten, bevor Sie Ranexa erhalten, aber auch während der Behandlung mit Ranexa.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zeigen Sie diese Karte jedem Arzt, der Sie behandelt.</li></ul> <p><b><u>Vor der Behandlung mit Ranexa</u></b></p> <p>Sprechen Sie vor der Anwendung von Ranexa mit Ihrem Arzt, wenn Sie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Probleme mit den Nieren haben</li><li>• Probleme mit der Leber haben</li><li>• schon einmal ein Elektrokardiogramm (EKG) mit anormalen Werten hatten</li><li>• Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen, HIV-Infektion, Depression oder Herzrhythmusstörungen einnehmen</li><li>• das pflanzliche Mittel Johanniskraut einnehmen</li><li>• Arzneimittel zur Behandlung von Allergien anwenden</li><li>• Arzneimittel zur Behandlung zu hoher Cholesterin-Werte im Blut einnehmen</li><li>• Arzneimittel zur Risikoreduktion der Abstoßung eines transplantierten Organs einnehmen</li></ul>	<p><b><u>Während der Behandlung mit Ranexa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sie dürfen keinen Grapefruitsaft trinken, solange Sie Ranexa einnehmen.</li><li>• Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nach Beginn der Ranexa-Anwendung unter Schwindelgefühl oder Übelkeit leiden, erbrechen müssen oder wenn Sie unerwartete Symptome bei sich feststellen.</li></ul> <p>Zeit der Ranexa-Behandlung:</p> <p>Beginn.....</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage zu Ranexa.</li><li>• Bitte denken Sie daran: Immer wenn Sie einen Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal aufsuchen, müssen Sie eine Liste mit allen von Ihnen angewendeten Arzneimitteln bei sich führen.</li></ul> <p>Name des Patienten.....</p> <p>Name des Arztes.....</p> <p>Telefonnummer des Arztes.....</p>
---	--

<p>Ranexa Patienten-Informationskarte (Information für das medizinische Fachpersonal)</p> <p>Der Patient, der diese Karte mit sich führt, wird wegen symptomatischer Angina pectoris mit Ranexa behandelt.</p> <p>Bitte ziehen Sie die Fachinformation zu Ranexa (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Rate, bevor Sie dem Patienten ein Arzneimittel verordnen, da es potenzielle Wechselwirkungen gibt, die berücksichtigt werden müssen.</p> <p><b><u>Ranexa ist kontraindiziert bei Patienten, die folgende Arzneimittel anwenden:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon)</li> <li>• Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder der Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron</li> </ul>	<p><b><u>Eine Reduktion der Ranexa-Dosis kann bei Anwendung in Kombination mit den folgenden Arzneimitteln erforderlich sein:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol)</li> <li>• P-gp-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Verapamil)</li> </ul> <p><b><u>Vorsicht ist geboten, wenn Ranexa Patienten verordnet wird, die:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bestimmte andere in der Produktinformation aufgeführte Arzneimittel einnehmen</li> <li>• bestimmte andere in der Produktinformation aufgeführte Risikofaktoren aufweisen</li> </ul> <p>Bitte informieren Sie die Patienten darüber, dass Wechselwirkungen mit anderen verordneten Arzneimitteln möglich sind, und dass sie beim Auftreten von Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen ihren Arzt aufsuchen müssen. Weitere Empfehlungen finden Sie in der Fachinformation zu Ranexa (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).</p> <p>Medizinische Informationen: Gebührenfreie Rufnummer: xxxx-xxx-xxxx</p>
---	--

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Ranexa 375 mg Retardtabletten**  
**Ranexa 500 mg Retardtabletten**  
**Ranexa 750 mg Retardtabletten**  
Ranolazin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

Zusätzlich zu dieser Gebrauchsinformation finden Sie eine Patienten-Informationskarte in der Faltschachtel, die wichtige Informationen zur Sicherheit enthält. Diese Informationen müssen Ihnen bekannt sein, bevor Sie Ranexa erhalten, und während der Behandlung mit Ranexa.

- Heben Sie die Packungsbeilage und die Patienten-Informationskarte auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Zeigen Sie die Patienten-Informationskarte jedem an Ihrer Behandlung beteiligten Arzt, auch den Ärzten, die bei Ihnen andere Erkrankungen als Angina pectoris behandeln.
- Bitte sorgen Sie dafür, dass Sie bei jedem Besuch bei einem Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal eine Liste aller anderen von Ihnen angewendeten Medikamente bei sich haben.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Ranexa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ranexa beachten?
3. Wie ist Ranexa einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ranexa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Ranexa und wofür wird es angewendet?**

Ranexa ist ein Arzneimittel, das in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris verwendet wird. Bei Angina pectoris handelt es sich um Brustschmerzen oder Beschwerden, die an anderen Stellen Ihres Oberkörpers zwischen Hals und Oberbauch auftreten, häufig ausgelöst durch körperliche Bewegung oder zu viel Aktivität.

Wenn Sie sich nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ranexa beachten?**

##### **Ranexa darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Ranolazin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwerwiegende Probleme mit den Nieren haben
- wenn Sie mäßig starke oder schwerwiegende Probleme mit der Leber haben
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Clarithromycin, Telithromycin), Pilzinfektionen (Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol), HIV-Infektion (Proteasehemmer), Depression (Nefazodon) oder Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Dofetilid oder Sotalol) anwenden.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ranexa einnehmen:

- wenn Sie leichte oder mäßig starke Probleme mit den Nieren haben
- wenn Sie leichte Probleme mit der Leber haben
- wenn Sie jemals ein Elektrokardiogramm (EKG) mit anormalen Werten hatten
- wenn Sie älter sind
- wenn Sie ein geringes Gewicht haben (60 kg oder weniger)
- wenn Sie an Herzinsuffizienz leiden.

Wenn eine oder mehrere dieser Bedingungen auf Sie zutreffen, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine geringere Dosis verordnen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen.

## **Einnahme von Ranexa zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Wenn Sie Ranexa einnehmen, dürfen Sie die folgenden Arzneimittel nicht anwenden:

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Clarithromycin, Telithromycin), Pilzinfektionen (Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol), HIV-Infektion (Proteasehemmer), Depression (Nefazodon) oder Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Dofetilid oder Sotalol)

Bitte informieren Sie vor der Einnahme von Ranexa Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer bakteriellen Infektion (Erythromycin) oder einer Pilzinfektion (Fluconazol) oder ein Arzneimittel zur Verhinderung der Abstoßung eines transplantierten Organs (Ciclosporin) anwenden, oder wenn Sie bestimmte Herztabletten wie Diltiazem oder Verapamil einnehmen. Diese Arzneimittel können zu vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen führen, die mögliche Nebenwirkungen von Ranexa sind (siehe Abschnitt 4). Ihr Arzt wird Ihnen dann möglicherweise eine niedrigere Dosis verordnen.
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie oder anderer neurologischer Störungen einnehmen (z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital), wenn Sie wegen einer Infektion (z. B. Tuberkulose) Rifampicin einnehmen, oder wenn Sie das pflanzliche Mittel Johanniskraut einnehmen, da diese Arzneimittel die Wirkung von Ranexa beeinträchtigen können.
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen einnehmen, die Digoxin oder Metoprolol enthalten, da Ihr Arzt die Dosis dieses Arzneimittels möglicherweise ändern will, solange Sie Ranexa einnehmen.
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Allergien (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), Herzrhythmusstörungen (z. B. Disopyramid, Procainamid) und Depression (z. B. Imipramin, Doxepin, Amitriptylin) anwenden, da diese Arzneimittel Ihr EKG beeinflussen können.
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depression (Bupropion), Psychose, HIV-Infektion (Efavirenz) oder Krebs (Cyclophosphamid) anwenden.
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung zu hoher Cholesterin-Werte im Blut (z. B. Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin) einnehmen. Diese Arzneimittel können Muskelschmerzen und Muskelschädigungen hervorrufen. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Dosis dieses Arzneimittels zu verändern, solange Sie Ranexa einnehmen.
- bestimmte Arzneimittel zur Verhinderung der Abstoßung eines transplantierten Organs einnehmen (z. B. Tacrolimus, Ciclosporin, Sirolimus, Everolimus), da Ihr Arzt möglicherweise entscheidet, die Dosis dieses Arzneimittels zu verändern, solange Sie Ranexa einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

## **Einnahme von Ranexa zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Ranexa kann vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Sie dürfen keinen Grapefruitsaft trinken, solange Sie mit Ranexa behandelt werden.

### **Schwangerschaft**

Sofern vom Arzt nicht anders verordnet, dürfen Sie Ranexa nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind.

### **Stillzeit**

Sie dürfen Ranexa nicht einnehmen, wenn Sie stillen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie stillen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Ranexa auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Fragen Sie in Bezug auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen Ihren Arzt um Rat.

Ranexa kann Nebenwirkungen wie Schwindel (häufig), verschwommenes Sehen (gelegentlich), Verwirrheitszustände (gelegentlich), Halluzinationen (gelegentlich), Doppelsehen (gelegentlich), Koordinationsprobleme (selten) verursachen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Wenn Sie Symptome dieser Art bei sich feststellen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis die Symptome vollständig zurückgegangen sind.

Die 750 mg Retardtabletten enthalten den Farbstoff Tartrazin (E102). Dieser Farbstoff kann allergische Reaktionen verursachen.

Die 750 mg Retardtabletten enthalten Laktose-Monohydrat. Wenn Ihr Arzt festgestellt hat, dass bei Ihnen eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern vorliegt, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

## **3. Wie ist Ranexa einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Schlucken Sie die Tabletten immer unzerkaut mit etwas Wasser. Sie dürfen die Tabletten nicht zerkleinern, lutschen, kauen oder halbieren, weil die besondere Art der Freisetzung des Arzneimittelwirkstoffs in Ihrem Körper dadurch beeinträchtigt werden kann.

Die übliche Anfangsdosis für Erwachsene ist eine 375 mg Tablette zweimal täglich. Nach 2 - 4 Wochen kann Ihr Arzt die Dosis erhöhen, um die richtige Wirkung für Sie zu erzielen. Die Maximaldosis von Ranexa beträgt 750 mg zweimal täglich.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen auftreten. Ihr Arzt wird die Dosis dann möglicherweise senken oder, wenn dies nicht ausreicht, die Behandlung mit Ranexa abbrechen.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen Ranexa nicht anwenden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Ranexa eingenommen haben, als Sie sollten**

Wichtig: Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie aus Versehen zu viele Ranexa-Tabletten oder eine höhere Dosis als vom Arzt empfohlen eingenommen haben. Wenn Sie Ihren Arzt nicht erreichen können, begeben Sie sich in die nächste Unfall- und Notfallaufnahme einer Klinik. Nehmen Sie die übrig gebliebenen Tabletten einschließlich des Behältnisses und des Umkartons mit, damit das Klinikpersonal leicht feststellen kann, was Sie eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Ranexa vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich daran erinnern, außer wenn es fast schon wieder Zeit (weniger als 6 Stunden) für die nächste Dosis ist. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorige Einnahme vergessen haben.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Einnahme von Ranexa ab und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn bei Ihnen die folgenden Symptome eines Angioödems, einer seltenen, jedoch möglicherweise schwerwiegenden Erkrankung, auftreten:

- Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Rachens
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Nesselausschlag oder Atemnot

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen häufige Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen auftreten. Ihr Arzt wird die Dosis dann möglicherweise senken oder die Behandlung mit Ranexa abbrechen.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen können auftreten:

Häufige Nebenwirkungen (die bei 1 bis 10 Anwendern von 100 auftreten) sind:

Verstopfung  
Schwindel  
Kopfschmerzen  
Übelkeit, Erbrechen  
Schwächegefühl

Gelegentliche Nebenwirkungen (die bei 1 bis 10 Anwendern von 1.000 auftreten) sind:

Misempfindungen  
Beklemmung, Schlafstörungen, Verwirrheitszustände, Halluzinationen  
Verschwommenes Sehen, Sehstörung  
Veränderte Sinneswahrnehmung (Tast- oder Geschmackssinn), Zittern, Müdigkeits- oder Trägheitsgefühl, Schläfrigkeit oder Benommenheit, Schwächeanfall oder Ohnmacht, Schwindel beim Aufstehen  
Dunkler Harn, Blut im Harn, Probleme beim Harnlassen  
Austrocknung  
Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten  
Doppeltsehen  
Starkes Schwitzen, Juckreiz  
Schwellungs- oder Blähungsgefühl  
Fliegende Hitze, niedriger Blutdruck  
Vermehrter Gehalt einer Substanz namens Kreatinin oder vermehrter Harnstoffgehalt im Blut, vermehrte Anzahl von Blutplättchen oder weißen Blutkörperchen, veränderte EKG-Werte  
Gelenkschwellung, Schmerz in den Extremitäten  
Appetitlosigkeit und/oder Gewichtsverlust  
Muskelkrampf  
Klingeln in den Ohren und/oder Drehschwindelgefühl  
Magenschmerzen oder -beschwerden, Verdauungsstörung, Mundtrockenheit oder Abgehen von Darmwinden

Seltene Nebenwirkungen (die bei 1 bis 10 Anwendern von 10.000 auftreten) sind:

Mangelnde Fähigkeit Wasser zu lassen  
Anormale Laborwerte für die Leber

Akutes Nierenversagen  
Verändertes Geruchsempfinden, Taubheit an Mund oder Lippen, eingeschränktes Hörvermögen  
Kalter Schweiß, Ausschlag  
Koordinationsprobleme  
Abfallender Blutdruck beim Aufstehen  
Schwinden oder Verlust des Bewusstseins  
Desorientiertheit  
Kältegefühl in Händen und Beinen  
Nesselausschlag, allergische Hautreaktion  
Impotenz  
Unfähigkeit zu Laufen aufgrund von Gleichgewichtsstörungen  
Entzündung von Bauchspeicheldrüse oder Darm  
Gedächtnisverlust  
Engegefühl im Rachen  
Niedrige Natriumspiegel im Blut (Hyponatriämie), die zu Müdigkeit und Verwirrtheit,  
Muskelzucken, Krämpfen und Koma führen können

Folgendes wurde ebenfalls berichtet:

Muskelschwäche

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Ranexa aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf den einzelnen Blisterstreifen mit den Tabletten und auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen?**

### **Was Ranexa enthält**

Der Wirkstoff in Ranexa ist Ranolazin. Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg oder 750 mg Ranolazin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid und Carnaubawachs.

Je nach Tablettenstärke enthält die Tablettenbeschichtung außerdem:

375 mg Tablette: Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132)

500 mg Tablette: Talkum; Macrogol; Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert; Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172); Eisenoxide und -hydroxide (E172)

750 mg Tablette: Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102)



### **Wie Ranexa aussieht und Inhalt der Packung**

Ranexa-Retardtabletten sind Tabletten mit ovaler Form.

Die Tabletten mit 375 mg sind blassblau und tragen auf einer Seite die Prägung 375.

Die Tabletten mit 500 mg sind hellorange und tragen auf einer Seite die Prägung 500.

Die Tabletten mit 750 mg sind blassgrün und tragen auf einer Seite die Prägung 750.

Ranexa-Retardtabletten sind in Kartons mit 30, 60 oder 100 Tabletten in Blisterstreifen oder in Kunststoffflaschen mit 60 Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

### **Hersteller**

Fine Foods N.T.M. SpA

Via Grignano 43

24041 Brembate (BG)

Italien

oder

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Deutschland

oder

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Deutschland

oder

Fine Foods N.T.M. SpA

Via R. Follereau 25

24027 Nembro (BG)

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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 96 55 365

#### **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

**Danmark**

Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS  
Tlf: +4548 217 110

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 01 300 2160

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v  
SR  
Tel: +421 2 544 30 730

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

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

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.