

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ranexa 375 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 375 mg ranolazin.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett  
Ljusblå ovalformad tablett präglad med 375 på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ranexa är indicerad som tilläggsterapi för symptomatisk behandling av vuxna patienter med stabil angina pectoris som är otillräckligt kontrollerade eller intoleranta mot förstahandsmedlen mot angina (såsom betablockerare och/eller kalciumantagonister).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Patienten bör få bipacksedeln och patientinformationskortet för Ranexa och bli instruerade att visa upp patientinformationskortet och läkemedelslistan vid varje besök hos sjukvårdspersonal.

#### Dosering

Ranexa saluförs som 375 mg, 500 mg och 750 mg depottabletter.

Vuxna: Rekommenderad initial dos av Ranexa är 375 mg två gånger dagligen. Efter 2–4 veckor bör dosen titreras till 500 mg två gånger dagligen och, beroende på patientens svar, titreras ytterligare till en rekommenderad maximal dos på 750 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

Om en patient får behandlingsrelaterade biverkningar (t.ex. yrsel, illamående eller kräkningar), kan det bli nödvändigt att titrera ner Ranexa till 500 mg eller 375 mg två gånger dagligen. Om symptomen inte ger med sig efter dosreduktion bör behandlingen sättas ut.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare): Försiktig dositering rekommenderas till patienter som behandlas med måttligt potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, flukonazol, erytromycin) eller P-gp-hämmare (t.ex. verapamil, ciklosporin) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion: Försiktig dositering rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2). Ranexa är kontraindicerat till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Försiktig dositering rekommenderas till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ranexa är kontraindicerat till patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre: Dostiteringen till äldre patienter bör göras med försiktighet (se avsnitt 4.4). Äldre kan ha en förhöjd ranolazinexponering till följd av en åldersrelaterad försämring av njurfunktionen (se avsnitt 5.2). Incidensen av biverkningar var högre hos äldre (se avsnitt 4.8).

Låg kroppsvikt: Incidensen av biverkningar var högre hos patienter med låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg). Dostiteringen till patienter med låg kroppsvikt måste göras med försiktighet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Hjärtsvikt (CHF): Dostiteringen till patienter med måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) bör göras med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ranexa för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Ranexa tabletter skall sväljas hela och får ej krossas, delas eller tuggas. De kan tas med eller utan föda.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, hiv-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering av antiarytmika klass Ia (t.ex. kinidin) eller klass III (t.ex. dofetilid, sotalol) förutom amiodaron.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Iaktta försiktighet vid förskrivning eller upptitrering av ranolazin till patienter hos vilka en förhöjd exponering kan förväntas:

- Samtidig administrering av måttligt potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.5).
- Samtidig administrering av P-gp-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.5).
- Lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Äldre (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Patienter med låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Patienter med måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos patienter med kombinationer av dessa faktorer kan ytterligare ökning av exponeringen förväntas. Det är sannolikt att dosberoende biverkningar uppträder. Om Ranexa används till patienter med en kombination av flera av dessa faktorer, bör monitoreringen av biverkningar ske ofta, och vid behov dosen reduceras och behandlingen sätts ut.

Risken för ökad exponering som leder till biverkningar hos dessa olika undergrupper är högre hos patienter som saknar CYP2D6-aktivitet (långsamma metaboliserare, LM) än hos patienter med CYP2D6-metaboliserande förmåga (snabba metaboliserare, SM) (se avsnitt 5.2). Ovanstående försiktighetsåtgärder baseras på risken för en långsam CYP2D6-metaboliserare, och behövs när

patientens CYP2D6-status är okänd. Behovet av försiktighetsåtgärder är lägre för patienter med snabb CYP2D6-metabolisering. Om patientens CYP2D6-status har fastställts (t.ex. genom genotypning) eller sedan tidigare är känd att vara SM, kan Ranexa användas med försiktighet även om patienten har en kombination av flera av ovanstående riskfaktorer.

QT-förlängning: En populationsbaserad analys av kombinerade data från patienter och friska frivilliga visade att lutningen för förhållandet plasmakoncentration/QTc uppskattades vara 2,4 ms per 1 000 ng/ml, vilket är ungefärligen likvärdigt med en ökning på 2–7 ms över plasmakoncentrationsområdet för ranolazin 500 till 1 000 mg två gånger dagligen. Därför bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med kongenitalt långt QT-syndrom i anamnesen eller långt QT-syndrom i släkten, för patienter med känd förvärvad QT-förlängning och för patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet (se även avsnitt 4.5).

Interaktioner med andra läkemedel: Samadministrering med CYP3A4-inducerare förväntas leda till bristande effekt. Ranexa bör ej användas till patienter som behandlas med CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört) (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion: Njurfunktionen avtar med åldern och det är därför viktigt att regelbundet kontrollera njurfunktionen vid behandling med ranolazin (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.2).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra läkemedel på ranolazin

CYP3A4- eller P-gp-hämmare: Ranolazin är ett substrat för cytokrom CYP3A4. CYP3A4-hämmare ökar plasmakoncentrationerna av ranolazin. Risken för dosrelaterade biverkningar (t.ex. illamående, yrsel) kan också öka med höjda plasmakoncentrationer. Samtidig behandling med ketokonazol 200 mg två gånger dagligen ökade AUC för ranolazin med en faktor 3,0 till 3,9 under ranolazinbehandling. Kombination av ranolazin med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, hiv-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Grapefruktjuice är också en potent CYP3A4-hämmare.

Den måttligt potenta CYP3A4-hämmaren diltiazem (180–360 mg en gång dagligen) ger dosberoende öknings av de genomsnittliga steady state-koncentrationerna av ranolazin med en faktor 1,5 till 2,4. Försiktig dositering av Ranexa rekommenderas till patienter som behandlas med diltiazem och andra måttligt potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, flukonazol). Nedtitring av Ranexa kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ranolazin är ett substrat för P-gp. P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil) ökar plasmanivåerna av ranolazin. Verapamil (120 mg tre gånger dagligen) ökar steady state-koncentrationerna av ranolazin med en faktor 2,2. Försiktig dositering av Ranexa rekommenderas till patienter som behandlas med P-gp-hämmare. Nedtitring av Ranexa kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inducerare: Rifampicin (600 mg en gång dagligen) sänker steady state-koncentrationerna av ranolazin med cirka 95 %. Man bör undvika att initiera behandling med Ranexa under administrering av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört) (se avsnitt 4.4).

CYP2D6-hämmare: Ranolazin metaboliseras delvis av CYP2D6; därför kan hämmare av detta enzym öka plasmakoncentrationerna av ranolazin. Den potenta CYP2D6-hämmaren paroxetin ökade, i en dos av 20 mg en gång dagligen, steady state-plasmakoncentrationerna för ranolazin 1 000 mg två gånger dagligen med i genomsnitt en faktor 1,2. Ingen dosjustering erfordras. Vid dosnivån 500 mg två gånger dagligen kunde samadministrering av en potent CYP2D6-hämmare medföra en ökning av ranolazin-AUC på cirka 62 %.

### Effekter av ranolazin på andra läkemedel

Ranolazin är en måttligt potent till potent hämmare av P-gp och en svag hämmare av CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationerna av P-gp- eller CYP3A4-substrat. Vävnadsdistributionen av läkemedel som transporteras av P-gp kan öka.

Dosjustering av känsliga CYP3A4-substrat (t.ex. simvastatin, lovastatin) och CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) kan krävas eftersom Ranexa kan öka plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel.

Tillgängliga data tyder på att ranolazin är en mild hämmare av CYP2D6. Ranexa 750 mg 2 gånger dagligen ökar plasmakoncentrationen av metoprolol med en faktor på 1,8 gånger. Exponeringen av metoprolol eller andra CYP2D6-substrat (t.ex. propafenon och flekainid eller, i mindre grad, tricykliska antidepressiva och antipsykotika) kan därför öka under samadministrering med Ranexa, och lägre doser av dessa läkemedel kan bli nödvändigt.

Potentialen för hämning av CYP2B6 har ej utvärderats. Försiktighet rekommenderas vid samadministrering med CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion, efavirenz, cyklofosamid).

Digoxin: En ökning av plasmakoncentrationerna av digoxin med i genomsnitt en faktor 1,5 har rapporterats när Ranexa och digoxin samadministreras. Digoxinnivåerna bör därför övervakas efter insättning och utsättning av Ranexa behandling.

Simvastatin: Metabolism och clearance av simvastatin är i hög grad beroende av CYP3A4. Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen ökade plasmakoncentrationerna av simvastatinlaktone, simvastatinsyra ungefär till det dubbla. Rabdomyolys har associerats med höga doser av simvastatin och fall av rabdomyolys har observerats hos patienter som fått Ranexa och simvastatin, vid uppföljning efter godkännandet. Simvastatindosen ska minskas till 20 mg en gång dagligen hos patienter som tar Ranexa.

Atorvastatin: Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen ökade  $C_{max}$  och AUC för atorvastatin 80 mg en gång dagligen med faktorn 1,4- respektive 1,3 och ändrade  $C_{max}$  och AUC för atorvastatinmetaboliter med mindre än 35 %. Dosbegränsning för atorvastatin och adekvat klinisk monitorering kan övervägas vid användning av Ranexa.

Dosbegränsning för andra statiner som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. lovastatin) kan övervägas vid användning av Ranexa.

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Ökade plasmakoncentrationer av takrolimus, ett CYP3A4-substrat, har observerats hos patienter efter administrering av ranolazin. Det rekommenderas att blodnivåerna av takrolimus övervakas vid samtidig administrering av Ranexa och takrolimus och att takrolimusdosen justeras därefter. Detta rekommenderas också för andra CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t.ex. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Läkemedel som transporteras av den organiska katjontransportören 2 (OCT2): Plasmaexponering av metformin (1 000 mg två gånger dagligen) ökade med faktorn 1,4 respektive 1,8 hos patienter med diabetes mellitus typ 2 vid samtidig administrering med Ranexa 500 mg respektive 1 000 mg två gånger dagligen. Exponering av andra OCT2-substrat, inbegripet men ej begränsat till pindolol och vareniklin, kan påverkas i likartad grad.

Det finns en teoretisk risk att samtidig behandling med ranolazin och andra läkemedel som är kända att förlänga QTc-intervallet kan ge upphov till en farmakodynamisk interaktion och öka den möjliga risken för kammararytmier. Exempel på sådana läkemedel är vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin), vissa antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin och tricykliska antidepressiva (t.ex. imipramin, doxepin, amitriptylin).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Graviditet: Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ranolazin saknas. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet och embryonal/fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Ranexa skall inte användas under graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning: Det är ej känt huruvida ranolazin utsöndras i human bröstmjölk. Utsöndringen av ranolazin i mjölk har ej studerats på djur. Ranexa får ej användas under amning.

Fertilitet: Reproduktionsstudier i djur indikerade inga negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av ranolazin på human fertilitet är okänd.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ranexa kan ge yrsel, dimsyn, diplopi, förvirringstillstånd, onormal koordination och hallucinationer (se avsnitt 4.8), vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar hos patienter som behandlas med Ranexa har i allmänhet en lätt till måttlig svårighetsgrad och utvecklas ofta inom de två första behandlingsveckorna. De rapporterades under det kliniska utvecklingsprogrammets fas 3, som omfattade totalt 1 030 patienter med kronisk angina, behandlade med Ranexa.

De biverkningar som betraktas som åtminstone eventuellt relaterade till behandlingen är angivna nedan efter kroppssystem, organklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Metabolism och nutrition

*Mindre vanliga:* anorexi, nedsatt aptit, dehydrering.

*Sällsynta:* hyponatremi.

##### Psykiska störningar

*Mindre vanliga:* ångest, sömnlöshet, förvirringstillstånd, hallucinationer.

*Sällsynta:* desorientering.

##### Centrala och perifera nervsystemet

*Vanliga:* yrsel, huvudvärk.

*Mindre vanliga:* letargi, synkope, hypoestesi, somnolens, tremor, postural yrsel, parestesi.

*Sällsynta:* amnesi, sänkt medvetandegrad, medvetslöshet, onormal koordination, gångrubbningar, parosmi.

##### Ögon

*Mindre vanliga:* dimsyn, synstörningar, diplopi.

##### Öron och balansorgan

*Mindre vanliga:* vertigo, tinnitus.

*Sällsynta:* hörselnedsättning.

##### Blodkärl

*Mindre vanliga:* värmevallningar, hypotoni.

*Sällsynta:* perifer kyla, ortostatisk hypotoni.

##### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Mindre vanliga:* dyspné, hosta, epistaxis.

*Sällsynta:* trånghetskänsla i svalget.

#### Magtarmkanalen

*Vanliga:* förstoppning, kräkningar, illamående.

*Mindre vanliga:* buksmärta, muntorrhet, dyspepsi, flatulens, obehagskänsla i buken.

*Sällsynta:* pankreatit, erosiv duodenit, oral hypoestesi.

#### Hud och subkutan vävnad

*Mindre vanliga:* pruritus, hyperhydros.

*Sällsynta:* angioödem, allergisk dermatit, urtikaria, kallsvettningar, hudutslag.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Mindre vanliga:* smärta i extremitet, muskelkramp, ledsvullnad, muskelsvaghet.

#### Njurar och urinvägar

*Mindre vanliga:* dysuri, hematuri, kromaturi.

*Sällsynta:* akut njursvikt, urinretention.

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

*Sällsynta:* erektil dysfunktion.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Vanliga:* asteni.

*Mindre vanliga:* trötthet, perifert ödem.

#### Undersökningar

*Mindre vanliga:* förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodurea, förlängt korrigerat QT-intervall, förhöjt trombocyt- eller leukocytantal, minskad kroppsvikt.

*Sällsynta:* förhöjda nivåer av leverenzym.

Biverkningsprofilen var i stort sett likartad i MERLIN-TIMI 36-studien. Under denna långtidsstudie rapporterades också akut njursvikt med en incidens på mindre än 1 % hos patienter som fick placebo eller ranolazin. Utvärderingar av patienter som kan anses löpa högre risk för biverkningar vid behandling med andra läkemedel mot angina, t.ex. patienter med diabetes, hjärtsvikt klass I och II eller obstruktiv luftvägssjukdom, bekräftade att dessa tillstånd ej var förenade med kliniskt betydelsefulla öknings av biverkningsincidensen.

En ökad förekomst av biverkningar sågs hos patienter som behandlats med ranolazin i studien RIVER-PCI (se avsnitt 5.1) där patienter med ofullständig revaskularisering efter perkutan koronarintervention (PCI) fick ranolazin upp till 1 000 mg två gånger dagligen eller placebo under cirka 70 veckor. I denna studie rapporterades kongestiv hjärtsvikt oftare i ranolazingruppen (2,2 % jämfört med 1,0 % i placebogrupper). Även övergående hjärniskemi förekom oftare hos patienter som fått ranolazin 1 000 mg två gånger dagligen jämfört med patienter som fått placebo (1,0 % jämfört med 0,2 %). Incidensen av stroke var dock liknande mellan behandlingsgrupperna (ranolazin 1,7 % jämfört med placebo 1,5 %).

Äldre, nedsatt njurfunktion och låg kroppsvikt: I allmänhet förekom biverkningar oftare hos äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion; typerna av biverkningar i dessa undergrupper var dock snarlika dem som sågs hos populationen i allmänhet. Av de vanligaste rapporterade biverkningarna förekom följande oftare med Ranexa (placebokorrigerade frekvenser) hos äldre ( $\geq 75$  år) än hos yngre patienter ( $< 75$  år): förstoppning (8 % mot 5 %), illamående (6 % mot 3 %), hypotoni (5 % mot 1 %) och kräkningar (4 % mot 1 %).

När patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 30$ –80 ml/min) jämfördes med patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $> 80$  ml/min), var de vanligaste

rapporterade biverkningarna och de placebokorrigerade frekvenserna förstoppning (8 % mot 4 %), yrsel (7 % mot 5 %) och illamående (4 % mot 2 %).

I allmänhet var typen och frekvensen av biverkningar rapporterade hos patienter med låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg) snarlika dem hos patienter med högre vikt ( $> 60$  kg); dock var de placebokorrigerade frekvenserna för följande vanliga biverkningar högre hos patienter med låg kroppsvikt än hos tyngre patienter: illamående (14 % mot 2 %), kräkningar (6 % mot 1 %) och hypotoni (4 % mot 2 %).

Laboratoriefynd: Små, kliniskt oväsentliga reversibla höjningar av serumkreatininnivåerna har iakttagits hos friska försökspersoner och patienter som behandlades med Ranexa. Det förekom ingen njurtoxicitet relaterad till dessa fynd. En njurfunktionsstudie på friska frivilliga visade en sänkning av kreatininclearance utan förändring av glomerulär filtrationshastighet, vilket är i överensstämmelse med en hämning av utsöndringen av kreatinin i njurtubuli.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

I en tolerabilitetsstudie med höga perorala doser till anginapatienter ökade incidensen av yrsel, illamående och kräkningar på ett dosberoende sätt. Utöver dessa biverkningar iaktogs även diplopi, letargi och synkope i en intravenös överdoseringstudie på friska frivilliga. I händelse av överdosering skall patienten övervakas noga och symptomatisk och understödande behandling ges.

Cirka 62 % av ranolazinet binds till plasmaproteiner, och det är därför ej sannolikt att en fullständig elimination uppnås genom hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB18

Verkningsmekanism: Verkningsmekanismen för ranolazin är i stort sett okänd. Ranolazin kan utöva vissa antianginaeffekter genom hämning av den sena natriumströmmen i hjärtcellerna. Detta minskar ackumuleringen av intracellulärt natrium och minskar följaktligen den intracellulära kalciumöverbelastningen. Ranolazin anses, genom sin mekanism att sänka den sena natriumströmmen, minska den intracellulära obalansen av joner vid ischemi. Denna minskning av cellens kalciumöverbelastning förväntas förbättra relaxationen hos myokardiet och därigenom minska vänsterkammarens stelhet i diastole. Det finns kliniska evidens för att ranolazin hämmar den sena natriumströmmen i form av en signifikant förkortning av QTc-intervallet och en förbättring av den diastoliska relaxationen i en öppen studie på fem patienter med ett långt QT-syndrom (LQT3 med genmutationen SCN5A  $\Delta$ KPQ).

Dessa effekter är ej beroende av förändringar i hjärtfrekvens, blodtryck eller vasodilatation.

#### Farmakodynamisk effekt

Hemodynamiska effekter: Minimala sänkningar av genomsnittlig hjärtfrekvens ( $< 2$  slag per minut) och genomsnittligt systoliskt blodtryck ( $< 3$  mm Hg) iaktogs hos patienter som behandlades med ranolazin antingen ensamt eller tillsammans med läkemedel mot angina i kontrollerade studier.



Elektrokardiografiska effekter: Dos- och plasmakoncentrationsrelaterade förlängningar av QTc-intervallet (cirka 6 ms vid 1 000 mg två gånger dagligen), minskningar av T-vågsamplituden, och i vissa fall hackiga T-vågor, har iakttagits hos patienter som behandlas med Ranexa. Dessa effekter av ranolazin på yt-EKG tros bero på en hämning av den snabba likriktande kaliumströmmen, vilket förlänger aktionspotentialen i kammaren, och på en hämning av den sena natriumströmmen, vilket förkortar kammarens aktionspotential. En populationsanalys av kombinerade data från 1 308 patienter och friska frivilliga visade en genomsnittlig förlängning av QTc från baseline med 2,4 ms per 1 000 ng/ml plasmakoncentration av ranolazin. Värdet stämmer med data från pivotala kliniska studier, där medelförändringarna från baseline av QTcF (Fridericias korrigerings) efter doser på 500 och 750 mg två gånger dagligen var 1,9 respektive 4,9 ms. Lutningen är brantare för patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 patienter med UA/NSTEMI ACS fanns det ingen skillnad mellan Ranexa och placebo vad gäller risken för dödsfall av alla orsaker (relativ risk ranolazin:placebo 0,99), plötslig hjärtdöd (relativ risk ranolazin:placebo 0,87) eller frekvensen av symptomgivande dokumenterade arytmier (3,0 % mot 3,1 %).

Inga proarytmiska effekter iakttoogs hos 3 162 patienter som behandlades med Ranexa baserat på 7-dagars Holter-övervakning i MERLIN-TIMI 36-studien. Det förelåg en signifikant lägre incidens av arytmier hos patienter som behandlades med Ranexa (80 %) gentemot placebo (87 %), inklusive kammartakykardi  $\geq 8$  slag (5 % mot 8 %).

Klinisk effekt och säkerhet: Kliniska studier har demonstrerat Ranexas effekt och säkerhet vid behandling av patienter med kronisk angina, antingen ensamt eller när nyttan av andra läkemedel mot angina var suboptimal.

I den pivotala studien, CARISA, lades Ranexa till en behandling med atenolol 50 mg en gång dagligen, amlodipin 5 mg en gång dagligen eller diltiazem 180 mg en gång dagligen. 823 patienter (23 % kvinnor) randomiserades till att erhålla 12 veckors behandling med Ranexa 750 mg två gånger dagligen, 1 000 mg två gånger dagligen, eller placebo. Ranexa uppvisade större effekt än placebo med avseende på förlängning av arbetstid under arbetsprov vid dalkoncentration efter 12 veckor för båda de studerade doserna, när de användes som tilläggsterapi. Det förelåg dock ingen skillnad i arbetstid mellan de båda doserna (24 sekunder jämfört med placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa gav en signifikant sänkning av antalet anginaattacker per vecka och konsumtionen av kortverkande nitroglycerin jämfört med placebo. Ingen tolerans gentemot ranolazin utvecklades under behandlingen och man observerade ingen rebound-stegring av anginaattacker efter plötslig utsättning. Förbättringen i arbetstid för kvinnor var cirka 33 % av förbättringen för män vid dosnivån 1 000 mg två gånger dagligen. Kvinnor och män hade dock likartade reduktioner av anginaattacksfrekvens och nitroglycerinkonsumtion. Med tanke på de dosberoende biverkningarna och den likartade effekten vid 750 och 1000 mg två gånger dagligen rekommenderas en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

I en andra studie, ERICA, lades Ranexa till en behandling med amlodipin 10 mg en gång dagligen (maximal dos enligt produktmärknings). 565 patienter randomiserades till att erhålla en initial dos av Ranexa 500 mg två gånger dagligen eller placebo i 1 vecka, följt av 6 veckors behandling med Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen eller placebo, utöver den samtidiga behandlingen med amlodipin 10 mg en gång dagligen. Dessutom erhöll 45 % av studiepopulationen även långverkande nitrater. Ranexa gav signifikanta sänkningar av antalet anginaattacker per vecka ( $p = 0,028$ ) och av förbrukningen av kortverkande nitroglycerin ( $p = 0,014$ ) jämfört med placebo. Både genomsnittligt antal anginaattacker och förbrukade nitroglycerintabletter sjönk med cirka en per vecka.

I den huvudsakliga dose-finding-studien, MARISA, användes ranolazin som monoterapi. 191 patienter randomiserades till behandling med Ranexa 500 mg två gånger dagligen, 1 000 mg två gånger dagligen, 1 500 mg två gånger dagligen, och matchande placebo, var och en i 1 vecka i en crossoverdesign. Ranexa var signifikant överlägset placebo med avseende på förlängning av arbetstid

under arbetsprov, tid till angina och tid till 1 mm ST-segmentsänkning vid alla studerade doser med ett observerat dos-responsförhållande. Förbättringen av arbetstiden var statistiskt signifikant jämfört med placebo för alla tre doserna av ranolazin, från 24 sekunder vid 500 mg två gånger dagligen till 46 sekunder vid 1500 mg två gånger dagligen, och visade ett dosrelaterat svar. I denna studie var arbetstiden längst i 1 500 mg-gruppen; det förelåg dock en oproportionerlig ökning av biverkningarna, och 1 500 mg-dosen studerades inte ytterligare.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 patienter med UA/NSTEMI ACS fanns det ingen skillnad vad gäller risken för dödsfall av alla orsaker (relativ risk ranolazin:placebo 0,99), plötslig hjärtöd (relativ risk ranolazin:placebo 0,87) eller frekvensen av symptomgivande dokumenterade arytmier (3,0 % mot 3,1 %) mellan Ranexa och placebo när de lades till gängse medicinsk behandling (inklusive betablockerare, kalciumkanalblockerare, nitrater, trombocythämmare, lipidsänkande läkemedel och ACE-hämmare). Ungefär hälften av patienterna i MERLIN-TIMI 36 hade angina i anamnesen. Resultaten visade att arbetstiden var 31 sekunder längre hos ranolazinpatienter jämfört med placebopatienter ( $p = 0,002$ ). Seattle Angina Questionnaire visade signifikanta effekter på flera dimensioner, inklusive anginafrekvens ( $p < 0,001$ ), jämfört med placebobehandlade patienter.

Andelen icke-vita var liten i de kontrollerade kliniska studierna; därför kan inga slutsatser dras angående effekt och säkerhet för icke-vita patienter.

I en fas 3 dubbelblind, placebokontrollerad händelsestyrd studie RIVER-PCI på 2 604 patienter som var 18 år eller äldre med tidigare kronisk angina och ofullständig revaskularisering efter perkutan koronar intervention (PCI) titrerades patienterna gradvis till 1 000 mg två gånger dagligen (dosen är inte godkänd i den nuvarande produktresumén). Inga signifikanta skillnader förekom i det sammansatta primära effektmåttet (tiden till första förekomst av ischেমiorsakad revaskularisering eller ischেমiorsakad sjukhusinläggning) i ranolazingruppen (26,2 %) jämfört med placebogrupperna (28,3 %), riskförhållande 0,95, 95 % konfidensintervall 0,82–1,10  $p = 0,48$ . Riskerna för mortalitet av alla orsaker, kardiovaskulär död eller allvarliga kardiovaskulära biverkningar (MACE) samt hjärtsvikt som leder till sjukhusvård var liknande i behandlingsgrupperna vid bedömning av totalpopulationen. MACE-biverkningar rapporterades dock oftare hos patienter i åldern 75 år eller äldre som fått ranolazin jämfört med patienter som fått placebo (17,0 % jämfört med 11,3 %). Även mortaliteten av alla orsaker ökade i antal hos patienter i åldern 75 år eller äldre (9,2 % jämfört med 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering av Ranexa ses i typfallet maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) efter mellan 2 och 6 timmar. Steady state uppnås i allmänhet inom 3 dagar med dosering två gånger dagligen.

**Absorption:** Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för ranolazin efter peroral administrering av ranolazintabletter med omedelbar frisättning låg i intervallet 35–50 %, med stor interindividuell variation. Ranexa exponeringen ökar mer än proportionellt mot dosen. Man såg en 2,5- till 3-faldig ökning av steady state-AUC när dosen ökades från 500 mg till 1000 mg två gånger dagligen. I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga var steady state- $C_{max}$  i genomsnitt cirka 1 770 (SD 1 040) ng/ml och steady state-AUC<sub>0-12</sub> var i genomsnitt 13 700 (SD 8 290) ng x h/ml efter en dos på 500 mg två gånger dagligen. Föda påverkar ej absorptionshastighet och absorptionsgrad för ranolazin.

**Distribution:** Cirka 62 % av ranolazin binds till plasmaproteiner, främst till surt alfa-1-glykoprotein och svagt till albumin. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ( $V_{ss}$ ) är cirka 180 l.

**Eliminering:** Ranolazin elimineras främst genom metabolisering. Mindre än 5 % av dosen utsöndras oförändrad i urin och faeces. Efter peroral administrering av en enstaka dos på 500 mg [<sup>14</sup>C]-ranolazin till friska frivilliga återfanns 73 % av radioaktiviteten i urinen och 25 % i faeces.

Clearance av ranolazin är dosberoende och sjunker med ökande dos. Eliminationshalveringstiden är cirka 2–3 timmar efter intravenös administrering. Den terminala halveringstiden vid steady state efter peroral administrering av ranolazin är cirka 7 timmar, beroende på att eliminationen begränsas av absorptions hastigheten.

**Biotransformation:** Ranolazin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning. Hos friska unga vuxna står ranolazin för cirka 13 % av radioaktiviteten i plasma efter en peroral singeldos på 500 mg [<sup>14</sup>C]-ranolazin. Ett stort antal metaboliter har identifierats i human plasma (47 metaboliter), urin (> 100 metaboliter), och faeces (25 metaboliter). Fjorton primära reaktionsvägar har identifierats, av vilka O-demetylering och N-dealkylering är de viktigaste. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer tyder på att ranolazin primärt metaboliseras av CYP3A4, men även av CYP2D6. Vid en dos på 500 mg två gånger dagligen hade försökspersoner som saknade CYP2D6-aktivitet (lågsamma metaboliserare, LM) 62 % högre AUC än personer med CYP2D6-metaboliserande förmåga (snabba metaboliserare, SM). Motsvarande skillnad vid dosen 1 000 mg två gånger dagligen var 25 %.

### Speciella populationer

Påverkan av olika faktorer på farmakokinetiken för ranolazin utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys av 928 anginapatienter och friska frivilliga.

**Könseffekter:** Kön hade ingen kliniskt relevant effekt på de farmakokinetiska parametrarna.

**Äldre patienter:** Ålder enbart hade ingen kliniskt relevant effekt på de farmakokinetiska parametrarna. Dock kan ranolazinexponeringen hos äldre vara förhöjd till följd av den åldersrelaterade nedsättningen av njurfunktionen.

**Kroppsvikt:** För en person som väger 40 kg uppskattas exponeringen vara cirka 1,4 gånger högre än för en person som väger 70 kg.

**Hjärtsvikt:** Hjärtsvikt i NYHA-klass III och IV uppskattades ge cirka 1,3 gånger högre plasmakoncentrationer.

**Nedsatt njurfunktion:** I en studie som utvärderade effekten av njurfunktionen på farmakokinetiken för ranolazin var ranolazin-AUC i genomsnitt 1,7 till 2 gånger högre hos personer med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion än hos personer med normal njurfunktion. Det förelåg en stor interindividuell variation i AUC hos personer med nedsatt njurfunktion. AUC för metaboliterna ökade med sänkt njurfunktion. AUC för en farmakologiskt aktiv ranolazinmetabolit var förhöjd med en faktor 5 hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

I den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattade man att ranolazinexponeringen var förhöjd med en faktor 1,2 hos personer med måttligt nedsatt funktion (kreatininclearance 40 ml/min). Hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min) uppskattades ranolazinexponeringen vara förhöjd med en faktor 1,3–1,8.

Effekten av dialys på ranolazins farmakokinetik har ej utvärderats.

**Nedsatt leverfunktion:** Farmakokinetiken för ranolazin har utvärderats hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Det föreligger inga data för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Ranolazin-AUC var oförändrad hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion men ökade med en faktor 1,8 hos patienter med måttligt nedsatt funktion. QT-förlängningen var mer uttalad hos dessa patienter.

**Pediatrik population:** De farmakokinetiska parametrarna för ranolazin har ej studerats i den pediatrika populationen (< 18 år).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar som ej iakttagits i kliniska studier men som setts hos djur vid nivåer som liknar klinisk exponering inbegriper följande: Ranolazin var förenat med konvulsioner och förhöjd mortalitet hos råttor och hundar vid plasmakoncentrationer som låg cirka 3 gånger högre än rekommenderad maximal klinisk dos.

Kroniska toxicitetsstudier på råttor indikerade att behandlingen var förenad med binjreförändringar vid exponeringar något högre än de som ses hos kliniska patienter. Denna effekt är förenad med förhöjda kolesterolhalter i plasma. Inga liknande förändringar har identifierats hos människor. Ingen effekt på binjrebarksaxeln noterades hos människor.

I långsiktiga carcinogenicitetsstudier med ranolazindoser på upp till 50 mg/kg/dygn (150 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till möss och 150 mg/kg/dygn (900 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till råttor sågs inga relevanta ökning av incidensen för någon tumörtyp. Dessa doser är, på en mg/m<sup>2</sup>-basis, ekvivalenta med 0,1 respektive 0,8 gånger den maximala rekommenderade humandosen på 2 gram och motsvarar de maximala tolererade doserna för dessa arter.

Tecken på embryonal och maternell toxicitet, men ej på teratogenicitet, sågs vid ranolazindoser på upp till 400 mg/kg/dygn (2 400 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till råttor och 150 mg/kg/dygn (1 800 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till kaniner. Dessa doser motsvarar 2,7 gånger respektive 2 gånger den maximala rekommenderade humandosen.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter av ranolazin med avseende på manlig eller kvinnlig fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hjälpämnen för alla ranolazin depottabletter:

Karnaubavax  
Hypromellos  
Magnesiumstearat  
Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer (1:1)  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumhydroxid  
Titandioxid

Ytterligare hjälpämnen för 375 mg tablett:

MakrogolPolysorbat 80  
Blue #2/Indigokarmin Aluminium Lake (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

Blisterförpackning 5 år  
Burk 4 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av PVC/PVDC/aluminium med 15 eller 20 tabletter per blisterkarta. Varje ask innehåller 2, 3 eller 5 blisterkartor (30, 60 eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaska med 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/462/001 60 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/002 60 tabletter i burk  
EU/1/08/462/007 30 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/008 100 tabletter i blisterförpackning

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 09 juli 2008  
Datum för förnyat godkännande: 6 mars 2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ranexa 500 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg ranolazin.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett  
Ljusorange ovalformad tablett präglad med 500 på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ranexa är indicerad som tilläggsterapi för symptomatisk behandling av vuxna patienter med stabil angina pectoris som är otillräckligt kontrollerade eller intoleranta mot förstahandsmedlen mot angina (såsom betablockerare och/eller kalciumantagonister).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Patienten bör få bipacksedeln och patientinformationskortet för Ranexa och bli instruerade att visa upp patientinformationskortet och läkemedelslistan vid varje besök hos sjukvårdspersonal.

#### Dosering

Ranexa saluförs som 375 mg, 500 mg och 750 mg depottabletter.

Vuxna: Rekommenderad initial dos av Ranexa är 375 mg två gånger dagligen. Efter 2–4 veckor bör dosen titreras till 500 mg två gånger dagligen och, beroende på patientens svar, titreras ytterligare till en rekommenderad maximal dos på 750 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

Om en patient får behandlingsrelaterade biverkningar (t.ex. yrsel, illamående eller kräkningar), kan det bli nödvändigt att titrera ner Ranexa till 500 mg eller 375 mg två gånger dagligen. Om symptomen inte ger med sig efter dosreduktion bör behandlingen sättas ut.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare): Försiktig dositering rekommenderas till patienter som behandlas med måttligt potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, flukonazol, erytromycin) eller P-gp-hämmare (t.ex. verapamil, ciklosporin) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion: Försiktig dositering rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2). Ranexa är kontraindicerat till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Försiktig dositering rekommenderas till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ranexa är kontraindicerat till patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre: Dostiteringen till äldre patienter bör göras med försiktighet (se avsnitt 4.4). Äldre kan ha en förhöjd ranolazinexponering till följd av en åldersrelaterad försämring av njurfunktionen (se avsnitt 5.2). Incidensen av biverkningar var högre hos äldre (se avsnitt 4.8).

Låg kroppsvikt: Incidensen av biverkningar var högre hos patienter med låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg). Dostiteringen till patienter med låg kroppsvikt måste göras med försiktighet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Hjärtsvikt (CHF): Dostiteringen till patienter med måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) bör göras med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ranexa för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Ranexa tableter skall sväljas hela och får ej krossas, delas eller tuggas. De kan tas med eller utan föda.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, hiv-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering av antiarytmika klass Ia (t.ex. kinidin) eller klass III (t.ex. dofetilid, sotalol) förutom amiodaron.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Iaktta försiktighet vid förskrivning eller upptitrering av ranolazin till patienter hos vilka en förhöjd exponering kan förväntas:

- Samtidig administrering av måttligt potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.5).
- Samtidig administrering av P-gp-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.5).
- Lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Äldre (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Patienter med låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Patienter med måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos patienter med kombinationer av dessa faktorer kan ytterligare ökning av exponeringen förväntas. Det är sannolikt att dosberoende biverkningar uppträder. Om Ranexa används till patienter med en kombination av flera av dessa faktorer, bör monitoreringen av biverkningar ske ofta, och vid behov dosen reduceras och behandlingen sätts ut.

Risken för ökad exponering som leder till biverkningar hos dessa olika undergrupper är högre hos patienter som saknar CYP2D6-aktivitet (långsamma metaboliserare, LM) än hos patienter med CYP2D6-metaboliserande förmåga (snabba metaboliserare, SM) (se avsnitt 5.2). Ovanstående försiktighetsåtgärder baseras på risken för en långsam CYP2D6-metaboliserare, och behövs när

patientens CYP2D6-status är okänd. Behovet av försiktighetsåtgärder är lägre för patienter med snabb CYP2D6-metabolisering. Om patientens CYP2D6-status har fastställts (t.ex. genom genotypning) eller sedan tidigare är känd att vara SM, kan Ranexa användas med försiktighet även om patienten har en kombination av flera av ovanstående riskfaktorer.

QT-förlängning: En populationsbaserad analys av kombinerade data från patienter och friska frivilliga visade att lutningen för förhållandet plasmakoncentration/QTc uppskattades vara 2,4 ms per 1 000 ng/ml, vilket är ungefärligen likvärdigt med en ökning på 2–7 ms över plasmakoncentrationsområdet för ranolazin 500 till 1 000 mg två gånger dagligen. Därför bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med kongenitalt långt QT-syndrom i anamnesen eller långt QT-syndrom i släkten, för patienter med känd förvärvad QT-förlängning och för patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet (se även avsnitt 4.5).

Interaktioner med andra läkemedel: Samadministrering med CYP3A4-inducerare förväntas leda till bristande effekt. Ranexa bör ej användas till patienter som behandlas med CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört) (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion: Njurfunktionen avtar med åldern och det är därför viktigt att regelbundet kontrollera njurfunktionen vid behandling med ranolazin (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.2).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra läkemedel på ranolazin

CYP3A4- eller P-gp-hämmare: Ranolazin är ett substrat för cytokrom CYP3A4. CYP3A4-hämmare ökar plasmakoncentrationerna av ranolazin. Risken för dosrelaterade biverkningar (t.ex. illamående, yrsel) kan också öka med höjda plasmakoncentrationer. Samtidig behandling med ketokonazol 200 mg två gånger dagligen ökade AUC för ranolazin med en faktor 3,0 till 3,9 under ranolazinbehandling. Kombination av ranolazin med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, hiv-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Grapefruktjuice är också en potent CYP3A4-hämmare.

Den måttligt potenta CYP3A4-hämmaren diltiazem (180–360 mg en gång dagligen) ger dosberoende öknings av de genomsnittliga steady state-koncentrationerna av ranolazin med en faktor 1,5 till 2,4. Försiktig dositering av Ranexa rekommenderas till patienter som behandlas med diltiazem och andra måttligt potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, flukonazol). Nedtitring av Ranexa kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ranolazin är ett substrat för P-gp. P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil) ökar plasmanivåerna av ranolazin. Verapamil (120 mg tre gånger dagligen) ökar steady state-koncentrationerna av ranolazin med en faktor 2,2. Försiktig dositering av Ranexa rekommenderas till patienter som behandlas med P-gp-hämmare. Nedtitring av Ranexa kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inducerare: Rifampicin (600 mg en gång dagligen) sänker steady state-koncentrationerna av ranolazin med cirka 95 %. Man bör undvika att initiera behandling med Ranexa under administrering av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört) (se avsnitt 4.4).

CYP2D6-hämmare: Ranolazin metaboliseras delvis av CYP2D6; därför kan hämmare av detta enzym öka plasmakoncentrationerna av ranolazin. Den potenta CYP2D6-hämmaren paroxetin ökade, i en dos av 20 mg en gång dagligen, steady state-plasmakoncentrationerna för ranolazin 1 000 mg två gånger dagligen med i genomsnitt en faktor 1,2. Ingen dosjustering erfordras. Vid dosnivån 500 mg två gånger dagligen kunde samadministrering av en potent CYP2D6-hämmare medföra en ökning av ranolazin-AUC på cirka 62 %.

### Effekter av ranolazin på andra läkemedel



Ranolazin är en måttligt potent till potent hämmare av P-gp och en svag hämmare av CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationerna av P-gp- eller CYP3A4-substrat. Vävnadsdistributionen av läkemedel som transporteras av P-gp kan öka.

Dosjustering av känsliga CYP3A4-substrat (t.ex. simvastatin, lovastatin) och CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) kan krävas eftersom Ranexa kan öka plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel.

Tillgängliga data tyder på att ranolazin är en mild hämmare av CYP2D6. Ranexa 750 mg 2 gånger dagligen ökar plasmakoncentrationen av metoprolol med en faktor på 1,8 gånger. Exponeringen av metoprolol eller andra CYP2D6-substrat (t.ex. propafenon och flekainid eller, i mindre grad, tricykliska antidepressiva och antipsykotika) kan därför öka under samadministrering med Ranexa, och lägre doser av dessa läkemedel kan bli nödvändigt.

Potentialen för hämning av CYP2B6 har ej utvärderats. Försiktighet rekommenderas vid samadministrering med CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion, efavirenz, cyklofosamid).

Digoxin: En ökning av plasmakoncentrationerna av digoxin med i genomsnitt en faktor 1,5 har rapporterats när Ranexa och digoxin samadministreras. Digoxinnivåerna bör därför övervakas efter insättning och utsättning av Ranexa behandling.

Simvastatin: Metabolism och clearance av simvastatin är i hög grad beroende av CYP3A4. Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen ökade plasmakoncentrationerna av simvastatinlaktone, simvastatinsyra ungefär till det dubbla. Rabdomyolys har associerats med höga doser av simvastatin och fall av rabdomyolys har observerats hos patienter som fått Ranexa och simvastatin, vid uppföljning efter godkännandet. Simvastatindosen ska minskas till 20 mg en gång dagligen hos patienter som tar Ranexa.

Atorvastatin: Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen ökade  $C_{max}$  och AUC för atorvastatin 80 mg en gång dagligen med faktorn 1,4 respektive 1,3 och ändrade  $C_{max}$  och AUC för atorvastatinmetaboliter med mindre än 35 %. Dosbegränsning för atorvastatin och adekvat klinisk monitorering kan övervägas vid användning av Ranexa.

Dosbegränsning för andra statiner som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. lovastatin) kan övervägas vid användning av Ranexa.

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Ökade plasmakoncentrationer av takrolimus, ett CYP3A4-substrat, har observerats hos patienter efter administrering av ranolazin. Det rekommenderas att blodnivåerna av takrolimus övervakas vid samtidig administrering av Ranexa och takrolimus och att takrolimusdosen justeras därefter. Detta rekommenderas också för andra CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t.ex. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Läkemedel som transporteras av den organiska katjontransportören 2 (OCT2): Plasmaexponering av metformin (1 000 mg två gånger dagligen) ökade med faktorn 1,4 respektive 1,8 hos patienter med diabetes mellitus typ 2 vid samtidig administrering med Ranexa 500 mg respektive 1 000 mg två gånger dagligen. Exponering av andra OCT2-substrat, inbegripet men ej begränsat till pindolol och vareniklin, kan påverkas i likartad grad.

Det finns en teoretisk risk att samtidig behandling med ranolazin och andra läkemedel som är kända att förlänga QTc-intervallet kan ge upphov till en farmakodynamisk interaktion och öka den möjliga risken för kammararytmier. Exempel på sådana läkemedel är vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin), vissa antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin och tricykliska antidepressiva (t.ex. imipramin, doxepin, amitriptylin).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ranolazin saknas. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet och embryonal/fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Ranexa skall inte användas under graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning: Det är ej känt huruvida ranolazin utsöndras i human bröstmjolk. Utsöndringen av ranolazin i mjölk har ej studerats på djur. Ranexa får ej användas under amning.

Fertilitet: Reproduktionsstudier i djur indikerade inga negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av ranolazin på human fertilitet är okänd.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ranexa kan ge yrsel, dimsyn, diplopi, förvirringstillstånd, onormal koordination och hallucinationer (se avsnitt 4.8), vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar hos patienter som behandlas med Ranexa har i allmänhet en lätt till måttlig svårighetsgrad och utvecklas ofta inom de två första behandlingsveckorna. De rapporterades under det kliniska utvecklingsprogrammets fas 3, som omfattade totalt 1 030 patienter med kronisk angina, behandlade med Ranexa.

De biverkningar som betraktas som åtminstone eventuellt relaterade till behandlingen är angivna nedan efter kroppssystem, organklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Metabolism och nutrition

*Mindre vanliga:* anorexi, nedsatt aptit, dehydrering.

*Sällsynta:* hyponatremi.

##### Psykiska störningar

*Mindre vanliga:* ångest, sömnlöshet, förvirringstillstånd, hallucinationer.

*Sällsynta:* desorientering.

##### Centrala och perifera nervsystemet

*Vanliga:* yrsel, huvudvärk.

*Mindre vanliga:* letargi, synkope, hypoestesi, somnolens, tremor, postural yrsel, parestesi.

*Sällsynta:* amnesi, sänkt medvetandegrad, medvetslöshet, onormal koordination, gångrubbningar, parosmi.

##### Ögon

*Mindre vanliga:* dimsyn, synstörningar, diplopi.

##### Öron och balansorgan

*Mindre vanliga:* vertigo, tinnitus.

*Sällsynta:* hörselnedsättning.

##### Blodkärl

*Mindre vanliga:* värmevallningar, hypotoni.

*Sällsynta:* perifer kyla, ortostatisk hypotoni.

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Mindre vanliga:* dyspné, hosta, epistaxis.

*Sällsynta:* trångghetskänsla i svalget.

### Magtarmkanalen

*Vanliga:* förstoppning, kräkningar, illamående.

*Mindre vanliga:* buksmärta, muntorrhet, dyspepsi, flatulens, obehagskänsla i buken.

*Sällsynta:* pankreatit, erosiv duodenit, oral hypoestesi.

### Hud och subkutan vävnad

*Mindre vanliga:* pruritus, hyperhydros.

*Sällsynta:* angioödem, allergisk dermatit, urtikaria, kallsvettningar, hudutslag.

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Mindre vanliga:* smärta i extremitet, muskelkramp, ledsvullnad, muskelsvaghet.

### Njurar och urinvägar

*Mindre vanliga:* dysuri, hematuri, kromaturi.

*Sällsynta:* akut njursvikt, urinretention.

### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

*Sällsynta:* erektil dysfunktion.

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Vanliga:* asteni.

*Mindre vanliga:* trötthet, perifert ödem.

### Undersökningar

*Mindre vanliga:* förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodurea, förlängt korrigerat QT-intervall, förhöjt trombocyt- eller leukocytantal, minskad kroppsvikt.

*Sällsynta:* förhöjda nivåer av leverenzym.

Biverkningsprofilen var i stort sett likartad i MERLIN-TIMI 36-studien. Under denna långtidsstudie rapporterades också akut njursvikt med en incidens på mindre än 1 % hos patienter som fick placebo eller ranolazin. Utvärderingar av patienter som kan anses löpa högre risk för biverkningar vid behandling med andra läkemedel mot angina, t.ex. patienter med diabetes, hjärtsvikt klass I och II eller obstruktiv luftvägssjukdom, bekräftade att dessa tillstånd ej var förenade med kliniskt betydelsefulla öknings av biverkningsincidensen.

En ökad förekomst av biverkningar sågs hos patienter som behandlats med ranolazin i studien RIVER-PCI (se avsnitt 5.1) där patienter med ofullständig revaskularisering efter perkutan koronarintervention (PCI) fick ranolazin upp till 1 000 mg två gånger dagligen eller placebo under cirka 70 veckor. I denna studie rapporterades kongestiv hjärtsvikt oftare i ranolazingruppen (2,2 % jämfört med 1,0 % i placebogruppen). Även övergående hjärniskemi förekom oftare hos patienter som fått ranolazin 1 000 mg två gånger dagligen jämfört med patienter som fått placebo (1,0 % jämfört med 0,2 %). Incidensen av stroke var dock liknande mellan behandlingsgrupperna (ranolazin 1,7 % jämfört med placebo 1,5 %).

Äldre, nedsatt njurfunktion och låg kroppsvikt: I allmänhet förekom biverkningar oftare hos äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion; typerna av biverkningar i dessa undergrupper var dock snarlika dem som sågs hos populationen i allmänhet. Av de vanligaste rapporterade biverkningarna förekom följande oftare med Ranexa (placebokorrigerade frekvenser) hos äldre ( $\geq 75$  år) än hos yngre patienter ( $< 75$  år): förstoppning (8 % mot 5 %), illamående (6 % mot 3 %), hypotoni (5 % mot 1 %) och kräkningar (4 % mot 1 %).

När patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq$  30–80 ml/min) jämfördes med patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $>$  80 ml/min), var de vanligaste rapporterade biverkningarna och de placebokorrigerade frekvenserna förstoppning (8 % mot 4 %), yrsel (7 % mot 5 %) och illamående (4 % mot 2 %).

I allmänhet var typen och frekvensen av biverkningar rapporterade hos patienter med låg kroppsvikt ( $\leq$  60 kg) snarlika dem hos patienter med högre vikt ( $>$  60 kg); dock var de placebokorrigerade frekvenserna för följande vanliga biverkningar högre hos patienter med låg kroppsvikt än hos tyngre patienter: illamående (14 % mot 2 %), kräkningar (6 % mot 1 %) och hypotoni (4 % mot 2 %).

Laboratoriefynd: Små, kliniskt oväsentliga reversibla höjningar av serumkreatininnivåerna har iakttagits hos friska försökspersoner och patienter som behandlades med Ranexa. Det förekom ingen njurtoxicitet relaterad till dessa fynd. En njurfunktionsstudie på friska frivilliga visade en sänkning av kreatininclearance utan förändring av glomerulär filtrationshastighet, vilket är i överensstämmelse med en hämning av utsöndringen av kreatinin i njurtubuli.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

I en tolerabilitetsstudie med höga perorala doser till anginapatienter ökade incidensen av yrsel, illamående och kräkningar på ett dosberoende sätt. Utöver dessa biverkningar iaktogs även diplopi, letargi och synkope i en intravenös överdoseringsstudie på friska frivilliga. I händelse av överdosering skall patienten övervakas noga och symptomatisk och understödande behandling ges.

Cirka 62 % av ranolazinet binds till plasmaproteiner, och det är därför ej sannolikt att en fullständig elimination uppnås genom hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB18

Verkningsmekanism: Verkningsmekanismen för ranolazin är i stort sett okänd. Ranolazin kan utöva vissa antianginaeffekter genom hämning av den sena natriumströmmen i hjärtcellerna. Detta minskar ackumuleringen av intracellulärt natrium och minskar följaktligen den intracellulära kalciumöverbelastningen. Ranolazin anses, genom sin mekanism att sänka den sena natriumströmmen, minska den intracellulära obalansen av joner vid ischemi. Denna minskning av cellens kalciumöverbelastning förväntas förbättra relaxationen hos myokardiet och därigenom minska vänsterkammarens stelhet i diastole. Det finns kliniska evidens för att ranolazin hämmar den sena natriumströmmen i form av en signifikant förkortning av QTc-intervallet och en förbättring av den diastoliska relaxationen i en öppen studie på fem patienter med ett långt QT-syndrom (LQT3 med genmutationen SCN5A  $\Delta$ KPQ).

Dessa effekter är ej beroende av förändringar i hjärtfrekvens, blodtryck eller vasodilatation.

#### Farmakodynamisk effekt

Hemodynamiska effekter: Minimala sänkningar av genomsnittlig hjärtfrekvens ( $<$  2 slag per minut) och genomsnittligt systoliskt blodtryck ( $<$  3 mm Hg) iaktogs hos patienter som behandlades med ranolazin antingen ensamt eller tillsammans med läkemedel mot angina i kontrollerade studier.

Elektrokardiografiska effekter: Dos- och plasmakoncentrationsrelaterade förlängningar av QTc-intervallet (cirka 6 ms vid 1 000 mg två gånger dagligen), minskningar av T-vågsamplituden, och i vissa fall hackiga T-vågor, har iakttagits hos patienter som behandlas med Ranexa. Dessa effekter av ranolazin på yt-EKG tros bero på en hämning av den snabba likriktande kaliumströmmen, vilket förlänger aktionspotentialen i kammaren, och på en hämning av den sena natriumströmmen, vilket förkortar kammarens aktionspotential. En populationsanalys av kombinerade data från 1 308 patienter och friska frivilliga visade en genomsnittlig förlängning av QTc från baseline med 2,4 ms per 1 000 ng/ml plasmakoncentration av ranolazin. Värdet stämmer med data från pivotala kliniska studier, där medelförändringarna från baseline av QTcF (Fridericias korrigerings) efter doser på 500 och 750 mg två gånger dagligen var 1,9 respektive 4,9 ms. Lutningen är brantare för patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 patienter med UA/NSTEMI ACS fanns det ingen skillnad mellan Ranexa och placebo vad gäller risken för dödsfall av alla orsaker (relativ risk ranolazin:placebo 0,99), plötslig hjärtdöd (relativ risk ranolazin:placebo 0,87) eller frekvensen av symptomgivande dokumenterade arytmier (3,0 % mot 3,1 %).

Inga proarytmiska effekter iakttoogs hos 3 162 patienter som behandlades med Ranexa baserat på 7-dagars Holter-övervakning i MERLIN-TIMI 36-studien. Det förelåg en signifikant lägre incidens av arytmier hos patienter som behandlades med Ranexa (80 %) gentemot placebo (87 %), inklusive kammartakykardi  $\geq 8$  slag (5 % mot 8 %).

Klinisk effekt och säkerhet: Kliniska studier har demonstrerat Ranexas effekt och säkerhet vid behandling av patienter med kronisk angina, antingen ensamt eller när nyttan av andra läkemedel mot angina var suboptimal.

I den pivotala studien, CARISA, lades Ranexa till en behandling med atenolol 50 mg en gång dagligen, amlodipin 5 mg en gång dagligen eller diltiazem 180 mg en gång dagligen. 823 patienter (23 % kvinnor) randomiserades till att erhålla 12 veckors behandling med Ranexa 750 mg två gånger dagligen, 1 000 mg två gånger dagligen, eller placebo. Ranexa uppvisade större effekt än placebo med avseende på förlängning av arbetstid under arbetsprov vid dalkoncentration efter 12 veckor för båda de studerade doserna, när de användes som tilläggsterapi. Det förelåg dock ingen skillnad i arbetstid mellan de båda doserna (24 sekunder jämfört med placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa gav en signifikant sänkning av antalet anginaattacker per vecka och konsumtionen av kortverkande nitroglycerin jämfört med placebo. Ingen tolerans gentemot ranolazin utvecklades under behandlingen och man observerade ingen rebound-stegring av anginaattacker efter plötslig utsättning. Förbättringen i arbetstid för kvinnor var cirka 33 % av förbättringen för män vid dosnivån 1 000 mg två gånger dagligen. Kvinnor och män hade dock likartade reduktioner av anginaattacksfrekvens och nitroglycerinkonsumtion. Med tanke på de dosberoende biverkningarna och den likartade effekten vid 750 och 1000 mg två gånger dagligen rekommenderas en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

I en andra studie, ERICA, lades Ranexa till en behandling med amlodipin 10 mg en gång dagligen (maximal dos enligt produktmärkningen). 565 patienter randomiserades till att erhålla en initial dos av Ranexa 500 mg två gånger dagligen eller placebo i 1 vecka, följt av 6 veckors behandling med Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen eller placebo, utöver den samtidiga behandlingen med amlodipin 10 mg en gång dagligen. Dessutom erhöll 45 % av studiepopulationen även långverkande nitrater. Ranexa gav signifikanta sänkningar av antalet anginaattacker per vecka ( $p = 0,028$ ) och av förbrukningen av kortverkande nitroglycerin ( $p = 0,014$ ) jämfört med placebo. Både genomsnittligt antal anginaattacker och förbrukade nitroglycerintabletter sjönk med cirka en per vecka.

I den huvudsakliga dose-finding-studien, MARISA, användes ranolazin som monoterapi. 191 patienter randomiserades till behandling med Ranexa 500 mg två gånger dagligen, 1 000 mg två gånger dagligen, 1 500 mg två gånger dagligen, och matchande placebo, var och en i 1 vecka i en

crossoverdesign. Ranexa var signifikant överlägset placebo med avseende på förlängning av arbetstid under arbetsprov, tid till angina och tid till 1 mm ST-segmentsänkning vid alla studerade doser med ett observerat dos-responsförhållande. Förbättringen av arbetstiden var statistiskt signifikant jämfört med placebo för alla tre doserna av ranolazin, från 24 sekunder vid 500 mg två gånger dagligen till 46 sekunder vid 1500 mg två gånger dagligen, och visade ett dosrelaterat svar. I denna studie var arbetstiden längst i 1 500 mg-gruppen; det förelåg dock en oproportionerlig ökning av biverkningarna, och 1 500 mg-dosen studerades inte ytterligare.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 patienter med UA/NSTEMI ACS fanns det ingen skillnad vad gäller risken för dödsfall av alla orsaker (relativ risk ranolazin:placebo 0,99), plötslig hjärtdöd (relativ risk ranolazin:placebo 0,87) eller frekvensen av symptomgivande dokumenterade arytmier (3,0 % mot 3,1 %) mellan Ranexa och placebo när de lades till gängse medicinsk behandling (inklusive betablockerare, kalciumkanalblockerare, nitrater, trombocythämmare, lipidsänkande läkemedel och ACE-hämmare). Ungefär hälften av patienterna i MERLIN-TIMI 36 hade angina i anamnesen. Resultaten visade att arbetstiden var 31 sekunder längre hos ranolazinpatienter jämfört med placebopatienter ( $p = 0,002$ ). Seattle Angina Questionnaire visade signifikanta effekter på flera dimensioner, inklusive anginafrekvens ( $p < 0,001$ ), jämfört med placebobehandlade patienter.

Andelen icke-vita var liten i de kontrollerade kliniska studierna; därför kan inga slutsatser dras angående effekt och säkerhet för icke-vita patienter.

I en fas 3 dubbelblind, placebokontrollerad händelsestyrd studie RIVER-PCI på 2 604 patienter som var 18 år eller äldre med tidigare kronisk angina och ofullständig revaskularisering efter perkutan koronar intervention (PCI) titrerades patienterna gradvis till 1 000 mg två gånger dagligen (dosen är inte godkänd i den nuvarande produktresumén). Inga signifikanta skillnader förekom i det sammansatta primära effektmåttet (tiden till första förekomst av ischemiorsakad revaskularisering eller ischemiorsakad sjukhusinläggning) i ranolazingruppen (26,2 %) jämfört med placebogrupperna (28,3 %), riskförhållande 0,95, 95 % konfidensintervall 0,82–1,10  $p = 0,48$ . Riskerna för mortalitet av alla orsaker, kardiovaskulär död eller allvarliga kardiovaskulära biverkningar (MACE) samt hjärtsvikt som leder till sjukhusvård var liknande i behandlingsgrupperna vid bedömning av totalpopulationen. MACE-biverkningar rapporterades dock oftare hos patienter i åldern 75 år eller äldre som fått ranolazin jämfört med patienter som fått placebo (17,0 % jämfört med 11,3 %). Även mortaliteten av alla orsaker ökade i antal hos patienter i åldern 75 år eller äldre (9,2 % jämfört med 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering av Ranexa ses i typfallet maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) efter mellan 2 och 6 timmar. Steady state uppnås i allmänhet inom 3 dagar med dosering två gånger dagligen.

**Absorption:** Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för ranolazin efter peroral administrering av ranolazintabletter med omedelbar frisättning låg i intervallet 35–50 %, med stor interindividuell variation. Ranexa exponeringen ökar mer än proportionellt mot dosen. Man såg en 2,5- till 3-faldig ökning av steady state-AUC när dosen ökades från 500 mg till 1000 mg två gånger dagligen. I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga var steady state- $C_{max}$  i genomsnitt cirka 1 770 (SD 1 040) ng/ml och steady state-AUC<sub>0-12</sub> var i genomsnitt 13 700 (SD 8 290) ng x h/ml efter en dos på 500 mg två gånger dagligen. Föda påverkar ej absorptionshastighet och absorptionsgrad för ranolazin.

**Distribution:** Cirka 62 % av ranolazin binds till plasmaproteiner, främst till surt alfa-1-glykoprotein och svagt till albumin. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ( $V_{ss}$ ) är cirka 180 l.

**Eliminering:** Ranolazin elimineras främst genom metabolisering. Mindre än 5 % av dosen utsöndras oförändrad i urin och faeces. Efter peroral administrering av en enstaka dos på 500 mg [<sup>14</sup>C]-ranolazin till friska frivilliga återfanns 73 % av radioaktiviteten i urinen och 25 % i faeces.

Clearance av ranolazin är dosberoende och sjunker med ökande dos. Eliminationshalveringstiden är cirka 2–3 timmar efter intravenös administrering. Den terminala halveringstiden vid steady state efter peroral administrering av ranolazin är cirka 7 timmar, beroende på att eliminationen begränsas av absorptions hastigheten.

**Biotransformation:** Ranolazin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning. Hos friska unga vuxna står ranolazin för cirka 13 % av radioaktiviteten i plasma efter en peroral singeldos på 500 mg [<sup>14</sup>C]-ranolazin. Ett stort antal metaboliter har identifierats i human plasma (47 metaboliter), urin (> 100 metaboliter), och faeces (25 metaboliter). Fjorton primära reaktionsvägar har identifierats, av vilka O-demetylering och N-dealkylering är de viktigaste. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer tyder på att ranolazin primärt metaboliseras av CYP3A4, men även av CYP2D6. Vid en dos på 500 mg två gånger dagligen hade försökspersoner som saknade CYP2D6-aktivitet (långsamma metaboliserare, LM) 62 % högre AUC än personer med CYP2D6-metaboliserande förmåga (snabba metaboliserare, SM). Motsvarande skillnad vid dosen 1 000 mg två gånger dagligen var 25 %.

### Speciella populationer

Påverkan av olika faktorer på farmakokinetiken för ranolazin utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys av 928 anginapatienter och friska frivilliga.

**Könseffekter:** Kön hade ingen kliniskt relevant effekt på de farmakokinetiska parametrarna.

**Äldre patienter:** Ålder enbart hade ingen kliniskt relevant effekt på de farmakokinetiska parametrarna. Dock kan ranolazinexponeringen hos äldre vara förhöjd till följd av den åldersrelaterade nedsättningen av njurfunktionen.

**Kroppsvikt:** För en person som väger 40 kg uppskattas exponeringen vara cirka 1,4 gånger högre än för en person som väger 70 kg.

**Hjärtsvikt:** Hjärtsvikt i NYHA-klass III och IV uppskattades ge cirka 1,3 gånger högre plasmakoncentrationer.

**Nedsatt njurfunktion:** I en studie som utvärderade effekten av njurfunktionen på farmakokinetiken för ranolazin var ranolazin-AUC i genomsnitt 1,7 till 2 gånger högre hos personer med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion än hos personer med normal njurfunktion. Det förelåg en stor interindividuell variation i AUC hos personer med nedsatt njurfunktion. AUC för metaboliterna ökade med sänkt njurfunktion. AUC för en farmakologiskt aktiv ranolazinmetabolit var förhöjd med en faktor 5 hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

I den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattade man att ranolazinexponeringen var förhöjd med en faktor 1,2 hos personer med måttligt nedsatt funktion (kreatininclearance 40 ml/min). Hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min) uppskattades ranolazinexponeringen vara förhöjd med en faktor 1,3–1,8.

Effekten av dialys på ranolazins farmakokinetik har ej utvärderats.

**Nedsatt leverfunktion:** Farmakokinetiken för ranolazin har utvärderats hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Det föreligger inga data för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Ranolazin-AUC var oförändrad hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion men ökade med en faktor 1,8 hos patienter med måttligt nedsatt funktion. QT-förlängningen var mer uttalad hos dessa patienter.

**Pediatrik population:** De farmakokinetiska parametrarna för ranolazin har ej studerats i den pediatrika populationen (< 18 år).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar som ej iakttagits i kliniska studier men som setts hos djur vid nivåer som liknar klinisk exponering inbegriper följande: Ranolazin var förenat med konvulsioner och förhöjd mortalitet hos råttor och hundar vid plasmakoncentrationer som låg cirka 3 gånger högre än rekommenderad maximal klinisk dos.

Kroniska toxicitetsstudier på råttor indikerade att behandlingen var förenad med binjreförändringar vid exponeringar något högre än de som ses hos kliniska patienter. Denna effekt är förenad med förhöjda kolesterolhalter i plasma. Inga liknande förändringar har identifierats hos människor. Ingen effekt på binjrebarksaxeln noterades hos människor.

I långsiktiga carcinogenicitetsstudier med ranolazindoser på upp till 50 mg/kg/dygn (150 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till möss och 150 mg/kg/dygn (900 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till råttor sågs inga relevanta öknings av incidensen för någon tumörtyp. Dessa doser är, på en mg/m<sup>2</sup>-basis, ekvivalenta med 0,1 respektive 0,8 gånger den maximala rekommenderade humandosen på 2 gram och motsvarar de maximala tolererade doserna för dessa arter.

Tecken på embryonal och maternell toxicitet, men ej på teratogenicitet, sågs vid ranolazindoser på upp till 400 mg/kg/dygn (2 400 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till råttor och 150 mg/kg/dygn (1 800 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till kaniner. Dessa doser motsvarar 2,7 gånger respektive 2 gånger den maximala rekommenderade humandosen.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter av ranolazin med avseende på manlig eller kvinnlig fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hjälpämnen för alla ranolazin depottabletter:

Karnaubavax  
Hypromellos  
Magnesiumstearat  
Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer (1:1)  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumhydroxid  
Titandioxid

Ytterligare hjälpämnen för 500 mg tablett:

Makrogol  
Polyvinylalkohol delvis paralyserad  
Järnoxid gul (E172)  
Järnoxid röd (E172)  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

Blisterförpackning 5 år  
Burk 4 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**



Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bliester av PVC/PVDC/aluminium med 15 eller 20 tabletter per bliesterkarta. Varje ask innehåller 2, 3 eller 5 bliesterkartor (30, 60 eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaska med 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/462/003 60 tabletter i bliesterförpackning  
EU/1/08/462/004 60 tabletter i burk  
EU/1/08/462/009 30 tabletter i bliesterförpackning  
EU/1/08/462/010 100 tabletter i bliesterförpackning

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 09 juli 2008  
Datum för förnyat godkännande: 6 mars 2013

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ranexa 750 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 750 mg ranolazin.

Hjälpämnen: Varje tablett innehåller 0,04 mg azofärgämnet E102 och 12,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Blekgrön ovalformad tablett präglad med 750 på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ranexa är indicerad som tilläggsterapi för symptomatisk behandling av vuxna patienter med stabil angina pectoris som är otillräckligt kontrollerade eller intoleranta mot förstahandsmedlen mot angina (såsom betablockerare och/eller kalciumantagonister).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Patienten bör få bipacksedeln och patientinformationskortet för Ranexa och bli instruerade att visa upp patientinformationskortet och läkemedelslistan vid varje besök hos sjukvårdspersonal.

#### Dosering

Ranexa saluförs som 375 mg, 500 mg och 750 mg depottabletter.

Vuxna: Rekommenderad initial dos av Ranexa är 375 mg två gånger dagligen. Efter 2–4 veckor bör dosen titreras till 500 mg två gånger dagligen och, beroende på patientens svar, titreras ytterligare till en rekommenderad maximal dos på 750 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

Om en patient får behandlingsrelaterade biverkningar (t.ex. yrsel, illamående eller kräkningar), kan det bli nödvändigt att titrera ner Ranexa till 500 mg eller 375 mg två gånger dagligen. Om symptomen inte ger med sig efter dosreduktion bör behandlingen sättas ut.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare): Försiktig dositering rekommenderas till patienter som behandlas med måttligt potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, flukonazol, erytromycin) eller P-gp-hämmare (t.ex. verapamil, ciklosporin) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion: Försiktig dositering rekommenderas till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2). Ranexa är kontraindicerat till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Försiktig dositering rekommenderas till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ranexa är kontraindicerat till patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre: Dostiteringen till äldre patienter bör göras med försiktighet (se avsnitt 4.4). Äldre kan ha en förhöjd ranolazinexponering till följd av en åldersrelaterad försämring av njurfunktionen (se avsnitt 5.2). Incidensen av biverkningar var högre hos äldre (se avsnitt 4.8).

Låg kroppsvikt: Incidensen av biverkningar var högre hos patienter med låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg). Dostiteringen till patienter med låg kroppsvikt måste göras med försiktighet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Hjärtsvikt (CHF): Dostiteringen till patienter med måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) bör göras med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ranexa för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Ranexa tabletter skall sväljas hela och får ej krossas, delas eller tuggas. De kan tas med eller utan föda.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, hiv-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering av antiarytmika klass Ia (t.ex. kinidin) eller klass III (t.ex. dofetilid, sotalol) förutom amiodaron.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Iaktta försiktighet vid förskrivning eller upptitrering av ranolazin till patienter hos vilka en förhöjd exponering kan förväntas:

- Samtidig administrering av måttligt potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.5).
- Samtidig administrering av P-gp-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.5).
- Lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Äldre (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Patienter med låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).
- Patienter med måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos patienter med kombinationer av dessa faktorer kan ytterligare ökning av exponeringen förväntas. Det är sannolikt att dosberoende biverkningar uppträder. Om Ranexa används till patienter med en kombination av flera av dessa faktorer, bör monitoreringen av biverkningar ske ofta, och vid behov dosen reduceras och behandlingen sätts ut.

Risken för ökad exponering som leder till biverkningar hos dessa olika undergrupper är högre hos patienter som saknar CYP2D6-aktivitet (långsamma metaboliserare, LM) än hos patienter med CYP2D6-metaboliserande förmåga (snabba metaboliserare, SM) (se avsnitt 5.2). Ovanstående försiktighetsåtgärder baseras på risken för en långsam CYP2D6-metaboliserare, och behövs när

patientens CYP2D6-status är okänd. Behovet av försiktighetsåtgärder är lägre för patienter med snabb CYP2D6-metabolisering. Om patientens CYP2D6-status har fastställts (t.ex. genom genotypning) eller sedan tidigare är känd att vara SM, kan Ranexa användas med försiktighet även om patienten har en kombination av flera av ovanstående riskfaktorer.

QT-förlängning: En populationsbaserad analys av kombinerade data från patienter och friska frivilliga visade att lutningen för förhållandet plasmakoncentration/QTc uppskattades vara 2,4 ms per 1 000 ng/ml, vilket är ungefärligen likvärdigt med en ökning på 2–7 ms över plasmakoncentrationsområdet för ranolazin 500 till 1 000 mg två gånger dagligen. Därför bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med kongenitalt långt QT-syndrom i anamnesen eller långt QT-syndrom i släkten, för patienter med känd förvärvad QT-förlängning och för patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet (se även avsnitt 4.5).

Interaktioner med andra läkemedel: Samadministrering med CYP3A4-inducerare förväntas leda till bristande effekt. Ranexa bör ej användas till patienter som behandlas med CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört) (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion: Njurfunktionen avtar med åldern och det är därför viktigt att regelbundet kontrollera njurfunktionen vid behandling med ranolazin (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.2).

Laktos: Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Azofärgämne E102: Detta läkemedel innehåller azofärgämnet E102 som kan ge allergiska reaktioner.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra läkemedel på ranolazin

CYP3A4- eller P-gp-hämmare: Ranolazin är ett substrat för cytokrom CYP3A4. CYP3A4-hämmare ökar plasmakoncentrationerna av ranolazin. Risken för dosrelaterade biverkningar (t.ex. illamående, yrsel) kan också öka med höjda plasmakoncentrationer. Samtidig behandling med ketokonazol 200 mg två gånger dagligen ökade AUC för ranolazin med en faktor 3,0 till 3,9 under ranolazinbehandling. Kombination av ranolazin med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, hiv-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Grapefruktjuice är också en potent CYP3A4-hämmare.

Den måttligt potenta CYP3A4-hämmaren diltiazem (180–360 mg en gång dagligen) ger dosberoende ökning av de genomsnittliga steady state-koncentrationerna av ranolazin med en faktor 1,5 till 2,4. Försiktig dositering av Ranexa rekommenderas till patienter som behandlas med diltiazem och andra måttligt potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, flukonazol). Nedtitrering av Ranexa kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ranolazin är ett substrat för P-gp. P-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil) ökar plasmanivåerna av ranolazin. Verapamil (120 mg tre gånger dagligen) ökar steady state-koncentrationerna av ranolazin med en faktor 2,2. Försiktig dositering av Ranexa rekommenderas till patienter som behandlas med P-gp-hämmare. Nedtitrering av Ranexa kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inducerare: Rifampicin (600 mg en gång dagligen) sänker steady state-koncentrationerna av ranolazin med cirka 95 %. Man bör undvika att initiera behandling med Ranexa under administrering av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört) (se avsnitt 4.4).

CYP2D6-hämmare: Ranolazin metaboliseras delvis av CYP2D6; därför kan hämmare av detta enzym öka plasmakoncentrationerna av ranolazin. Den potenta CYP2D6-hämmaren paroxetin ökade, i en dos av 20 mg en gång dagligen, steady state-plasmakoncentrationerna för ranolazin 1 000 mg två gånger

dagligen med i genomsnitt en faktor 1,2. Ingen dosjustering erfordras. Vid dosnivån 500 mg två gånger dagligen kunde samadministrering av en potent CYP2D6-hämmare medföra en ökning av ranolazin-AUC på cirka 62 %.

#### Effekter av ranolazin på andra läkemedel

Ranolazin är en måttligt potent till potent hämmare av P-gp och en svag hämmare av CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationerna av P-gp- eller CYP3A4-substrat. Vävnadsdistributionen av läkemedel som transporteras av P-gp kan öka.

Dosjustering av känsliga CYP3A4-substrat (t ex simvastatin, lovastatin) och CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t ex ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) kan krävas eftersom Ranexa kan öka plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel.

Tillgängliga data tyder på att ranolazin är en mild hämmare av CYP2D6. Ranexa 750 mg 2 gånger dagligen ökar plasmakoncentrationen av metoprolol med en faktor på 1,8 gånger. Exponeringen av metoprolol eller andra CYP2D6-substrat (t.ex. propafenon och flekainid eller, i mindre grad, tricykliska antidepressiva och antipsykotika) kan därför öka under samadministrering med Ranexa, och lägre doser av dessa läkemedel kan bli nödvändigt.

Potentialen för hämning av CYP2B6 har ej utvärderats. Försiktighet rekommenderas vid samadministrering med CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion, efavirenz, cyklofosamid).

Digoxin: En ökning av plasmakoncentrationerna av digoxin med i genomsnitt en faktor 1,5 har rapporterats när Ranexa och digoxin samadministreras. Digoxinnivåerna bör därför övervakas efter insättning och utsättning av Ranexa behandling.

Simvastatin: Metabolism och clearance av simvastatin är i hög grad beroende av CYP3A4. Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen ökade plasmakoncentrationerna av simvastatinlaktone, simvastatinsyra ungefär till det dubbla. Rabdomyolys har associerats med höga doser av simvastatin och fall av rabdomyolys har observerats hos patienter som fått Ranexa och simvastatin, vid uppföljning efter godkännandet. Simvastatindosen ska minskas till 20 mg en gång dagligen hos patienter som tar Ranexa.

Atorvastatin: Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen ökade  $C_{max}$  och AUC för atorvastatin 80 mg en gång dagligen med faktorn 1,4 respektive 1,3 och ändrade  $C_{max}$  och AUC för atorvastatinmetaboliter med mindre än 35 %. Dosbegränsning för atorvastatin och adekvat klinisk monitorering kan övervägas vid användning av Ranexa.

Dosbegränsning för andra statiner som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. lovastatin) kan övervägas vid användning av Ranexa.

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Ökade plasmakoncentrationer av takrolimus, ett CYP3A4-substrat, har observerats hos patienter efter administrering av ranolazin. Det rekommenderas att blodnivåerna av takrolimus övervakas vid samtidig administrering av Ranexa och takrolimus och att takrolimusdosen justeras därefter. Detta rekommenderas också för andra CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t ex ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Läkemedel som transporteras av den organiska katjontransportören 2 (OCT2): Plasmaexponering av metformin (1 000 mg två gånger dagligen) ökade med faktorn 1,4 respektive 1,8 hos patienter med diabetes mellitus typ 2 vid samtidig administrering med Ranexa 500 mg respektive 1 000 mg två gånger dagligen. Exponering av andra OCT2-substrat, inbegripet men ej begränsat till pindolol och vareniklin, kan påverkas i likartad grad.

Det finns en teoretisk risk att samtidig behandling med ranolazin och andra läkemedel som är kända att förlänga QTc-intervallet kan ge upphov till en farmakodynamisk interaktion och öka den möjliga risken för kammararytmier. Exempel på sådana läkemedel är vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin), vissa antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin och tricykliska antidepressiva (t.ex. imipramin, doxepin, amitriptylin).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Graviditet: Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ranolazin saknas. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet och embryonal/fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Ranexa skall inte användas under graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning: Det är ej känt huruvida ranolazin utsöndras i human bröstmjölk. Utsöndringen av ranolazin i mjölk har ej studerats på djur. Ranexa får ej användas under amning.

Fertilitet: Reproduktionsstudier i djur indikerade inga negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av ranolazin på human fertilitet är okänd.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ranexa kan ge yrsel, dimsyn, diplopi, förvirringstillstånd, onormal koordination och hallucinationer (se avsnitt 4.8), vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar hos patienter som behandlas med Ranexa har i allmänhet en lätt till måttlig svårighetsgrad och utvecklas ofta inom de två första behandlingsveckorna. De rapporterades under det kliniska utvecklingsprogrammets fas 3, som omfattade totalt 1 030 patienter med kronisk angina, behandlade med Ranexa.

De biverkningar som betraktas som åtminstone eventuellt relaterade till behandlingen är angivna nedan efter kroppssystem, organklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Metabolism och nutrition

*Mindre vanliga:* anorexi, nedsatt aptit, dehydrering.

*Sällsynta:* hyponatremi.

##### Psykiska störningar

*Mindre vanliga:* ångest, sömnlöshet, förvirringstillstånd, hallucinationer.

*Sällsynta:* desorientering.

##### Centrala och perifera nervsystemet

*Vanliga:* yrsel, huvudvärk.

*Mindre vanliga:* letargi, synkope, hypoestesi, somnolens, tremor, postural yrsel, parestesi.

*Sällsynta:* amnesi, sänkt medvetandegrad, medvetslöshet, onormal koordination, gånggrubbningar, parosmi.

##### Ögon

*Mindre vanliga:* dimsyn, synstörningar, diplopi.

##### Öron och balansorgan

*Mindre vanliga:* vertigo, tinnitus.

*Sällsynta:* hörselnedsättning.

#### Blodkärl

*Mindre vanliga:* värmevallningar, hypotoni.

*Sällsynta:* perifer kyla, ortostatisk hypotoni.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Mindre vanliga:* dyspné, hosta, epistaxis.

*Sällsynta:* trånghets känsla i svalget.

#### Magtarmkanalen

*Vanliga:* förstoppning, kräkningar, illamående.

*Mindre vanliga:* buksmärta, muntorrhet, dyspepsi, flatulens, obehagskänsla i buken.

*Sällsynta:* pankreatit, erosiv duodenit, oral hypoestesi.

#### Hud och subkutan vävnad

*Mindre vanliga:* pruritus, hyperhydros.

*Sällsynta:* angioödem, allergisk dermatit, urtikaria, kallsvettningar, hudutslag.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Mindre vanliga:* smärta i extremitet, muskelkramp, ledsvullnad, muskelsvaghet.

#### Njurar och urinvägar

*Mindre vanliga:* dysuri, hematuri, kromaturi.

*Sällsynta:* akut njursvikt, urinretention.

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

*Sällsynta:* erektil dysfunktion.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Vanliga:* asteni.

*Mindre vanliga:* trötthet, perifert ödem.

#### Undersökningar

*Mindre vanliga:* förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodurea, förlängt korrigerat QT-intervall, förhöjt trombocyt- eller leukocytantal, minskad kroppsvikt.

*Sällsynta:* förhöjda nivåer av leverenzym.

Biverkningsprofilen var i stort sett likartad i MERLIN-TIMI 36-studien. Under denna långtidsstudie rapporterades också akut njursvikt med en incidens på mindre än 1 % hos patienter som fick placebo eller ranolazin. Utvärderingar av patienter som kan anses löpa högre risk för biverkningar vid behandling med andra läkemedel mot angina, t.ex. patienter med diabetes, hjärtsvikt klass I och II eller obstruktiv luftvägssjukdom, bekräftade att dessa tillstånd ej var förenade med kliniskt betydelsefulla ökning av biverkningsincidensen.

En ökad förekomst av biverkningar sågs hos patienter som behandlats med ranolazin i studien RIVER-PCI (se avsnitt 5.1) där patienter med ofullständig revaskularisering efter perkutan koronarintervention (PCI) fick ranolazin upp till 1 000 mg två gånger dagligen eller placebo under cirka 70 veckor. I denna studie rapporterades kongestiv hjärtsvikt oftare i ranolazingruppen (2,2 % jämfört med 1,0 % i placebogruppen). Även övergående hjärnischemi förekom oftare hos patienter som fått ranolazin 1 000 mg två gånger dagligen jämfört med patienter som fått placebo (1,0 % jämfört med 0,2 %). Incidensen av stroke var dock liknande mellan behandlingsgrupperna (ranolazin 1,7 % jämfört med placebo 1,5 %).

Äldre, nedsatt njurfunktion och låg kroppsvikt: I allmänhet förekom biverkningar oftare hos äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion; typerna av biverkningar i dessa undergrupper var

dock snarlika dem som sågs hos populationen i allmänhet. Av de vanligaste rapporterade biverkningarna förekom följande oftare med Ranexa (placebokorrigerade frekvenser) hos äldre ( $\geq 75$  år) än hos yngre patienter ( $< 75$  år): förstoppning (8 % mot 5 %), illamående (6 % mot 3 %), hypotoni (5 % mot 1 %) och kräkningar (4 % mot 1 %).

När patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 30$ –80 ml/min) jämfördes med patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $> 80$  ml/min), var de vanligaste rapporterade biverkningarna och de placebokorrigerade frekvenserna förstoppning (8 % mot 4 %), yrsel (7 % mot 5 %) och illamående (4 % mot 2 %).

I allmänhet var typen och frekvensen av biverkningar rapporterade hos patienter med låg kroppsvikt ( $\leq 60$  kg) snarlika dem hos patienter med högre vikt ( $> 60$  kg); dock var de placebokorrigerade frekvenserna för följande vanliga biverkningar högre hos patienter med låg kroppsvikt än hos tyngre patienter: illamående (14 % mot 2 %), kräkningar (6 % mot 1 %) och hypotoni (4 % mot 2 %).

Laboratoriefynd: Små, kliniskt oväsentliga reversibla höjningar av serumkreatininnivåerna har iakttagits hos friska försökspersoner och patienter som behandlades med Ranexa. Det förekom ingen njurtoxicitet relaterad till dessa fynd. En njurfunktionsstudie på friska frivilliga visade en sänkning av kreatininclearance utan förändring av glomerulär filtrationshastighet, vilket är i överensstämmelse med en hämning av utsöndringen av kreatinin i njurtubuli.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

I en tolerabilitetsstudie med höga perorala doser till anginapatienter ökade incidensen av yrsel, illamående och kräkningar på ett dosberoende sätt. Utöver dessa biverkningar iaktogs även diplopi, letargi och synkope i en intravenös överdoseringstudie på friska frivilliga. I händelse av överdosering skall patienten övervakas noga och symptomatisk och understödande behandling ges.

Cirka 62 % av ranolazinet binds till plasmaproteiner, och det är därför ej sannolikt att en fullständig elimination uppnås genom hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB18

Verkningsmekanism: Verkningsmekanismen för ranolazin är i stort sett okänd. Ranolazin kan utöva vissa antianginaeffekter genom hämning av den sena natriumströmmen i hjärtcellerna. Detta minskar ackumuleringen av intracellulärt natrium och minskar följaktligen den intracellulära kalciumöverbelastningen. Ranolazin anses, genom sin mekanism att sänka den sena natriumströmmen, minska den intracellulära obalansen av joner vid ischemi. Denna minskning av cellens kalciumöverbelastning förväntas förbättra relaxationen hos myokardiet och därigenom minska vänsterkammarens stelhet i diastole. Det finns kliniska evidens för att ranolazin hämmar den sena natriumströmmen i form av en signifikant förkortning av QTc-intervallet och en förbättring av den diastoliska relaxationen i en öppen studie på fem patienter med ett långt QT-syndrom (LQT3 med genmutationen SCN5A  $\Delta$ KPQ).

Dessa effekter är ej beroende av förändringar i hjärtfrekvens, blodtryck eller vasodilatation.



## Farmakodynamisk effekt

Hemodynamiska effekter: Minimala sänkningar av genomsnittlig hjärtfrekvens (< 2 slag per minut) och genomsnittligt systoliskt blodtryck (< 3 mm Hg) iaktogs hos patienter som behandlades med ranolazin antingen ensamt eller tillsammans med läkemedel mot angina i kontrollerade studier.

Elektrokardiografiska effekter: Dos- och plasmakoncentrationsrelaterade förlängningar av QTc-intervallet (cirka 6 ms vid 1 000 mg två gånger dagligen), minskningar av T-vågsamplituden, och i vissa fall hackiga T-vågor, har iakttagits hos patienter som behandlas med Ranexa. Dessa effekter av ranolazin på yt-EKG tros bero på en hämning av den snabba likriktande kaliumströmmen, vilket förlänger aktionspotentialen i kammaren, och på en hämning av den sena natriumströmmen, vilket förkortar kammarens aktionspotential. En populationsanalys av kombinerade data från 1 308 patienter och friska frivilliga visade en genomsnittlig förlängning av QTc från baseline med 2,4 ms per 1 000 ng/ml plasmakoncentration av ranolazin. Värdet stämmer med data från pivotala kliniska studier, där medelförändringarna från baseline av QTcF (Fridericias korrigering) efter doser på 500 och 750 mg två gånger dagligen var 1,9 respektive 4,9 ms. Lutningen är brantare för patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 patienter med UA/NSTEMI ACS fanns det ingen skillnad mellan Ranexa och placebo vad gäller risken för dödsfall av alla orsaker (relativ risk ranolazin:placebo 0,99), plötslig hjärtdöd (relativ risk ranolazin:placebo 0,87) eller frekvensen av symptomgivande dokumenterade arytmier (3,0 % mot 3,1 %).

Inga proarytmiska effekter iaktogs hos 3 162 patienter som behandlades med Ranexa baserat på 7-dagars Holter-övervakning i MERLIN-TIMI 36-studien. Det förelåg en signifikant lägre incidens av arytmier hos patienter som behandlades med Ranexa (80 %) gentemot placebo (87 %), inklusive kammartakykardi  $\geq 8$  slag (5 % mot 8 %).

Klinisk effekt och säkerhet: Kliniska studier har demonstrerat Ranexas effekt och säkerhet vid behandling av patienter med kronisk angina, antingen ensamt eller när nyttan av andra läkemedel mot angina var suboptimal.

I den pivotala studien, CARISA, lades Ranexa till en behandling med atenolol 50 mg en gång dagligen, amlodipin 5 mg en gång dagligen eller diltiazem 180 mg en gång dagligen. 823 patienter (23 % kvinnor) randomiserades till att erhålla 12 veckors behandling med Ranexa 750 mg två gånger dagligen, 1 000 mg två gånger dagligen, eller placebo. Ranexa uppvisade större effekt än placebo med avseende på förlängning av arbetstid under arbetsprov vid dalkoncentration efter 12 veckor för båda de studerade doserna, när de användes som tilläggsterapi. Det förelåg dock ingen skillnad i arbetstid mellan de båda doserna (24 sekunder jämfört med placebo;  $p \leq 0,03$ ).

Ranexa gav en signifikant sänkning av antalet anginaattacker per vecka och konsumtionen av kortverkande nitroglycerin jämfört med placebo. Ingen tolerans gentemot ranolazin utvecklades under behandlingen och man observerade ingen rebound-stegring av anginaattacker efter plötslig utsättning. Förbättringen i arbetstid för kvinnor var cirka 33 % av förbättringen för män vid dosnivån 1 000 mg två gånger dagligen. Kvinnor och män hade dock likartade reduktioner av anginaattacksfrekvens och nitroglycerinkonsumtion. Med tanke på de dosberoende biverkningarna och den likartade effekten vid 750 och 1000 mg två gånger dagligen rekommenderas en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

I en andra studie, ERICA, lades Ranexa till en behandling med amlodipin 10 mg en gång dagligen (maximal dos enligt produktmärkningen). 565 patienter randomiserades till att erhålla en initial dos av Ranexa 500 mg två gånger dagligen eller placebo i 1 vecka, följt av 6 veckors behandling med Ranexa 1 000 mg två gånger dagligen eller placebo, utöver den samtidiga behandlingen med amlodipin 10 mg en gång dagligen. Dessutom erhöll 45 % av studiepopulationen även långverkande nitrater. Ranexa gav signifikanta sänkningar av antalet anginaattacker per vecka ( $p = 0,028$ ) och av förbrukningen av

kortverkande nitroglycerin ( $p = 0,014$ ) jämfört med placebo. Både genomsnittligt antal anginaattacker och förbrukade nitroglycerintabletter sjönk med cirka en per vecka.

I den huvudsakliga dose-finding-studien, MARISA, användes ranolazin som monoterapi. 191 patienter randomiserades till behandling med Ranexa 500 mg två gånger dagligen, 1 000 mg två gånger dagligen, 1 500 mg två gånger dagligen, och matchande placebo, var och en i 1 vecka i en crossoverdesign. Ranexa var signifikant överlägset placebo med avseende på förlängning av arbetstid under arbetsprov, tid till angina och tid till 1 mm ST-segmentsänkning vid alla studerade doser med ett observerat dos-responsförhållande. Förbättringen av arbetstiden var statistiskt signifikant jämfört med placebo för alla tre doserna av ranolazin, från 24 sekunder vid 500 mg två gånger dagligen till 46 sekunder vid 1500 mg två gånger dagligen, och visade ett dosrelaterat svar. I denna studie var arbetstiden längst i 1 500 mg-gruppen; det förelåg dock en oproportionerlig ökning av biverkningarna, och 1 500 mg-dosen studerades inte ytterligare.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 patienter med UA/NSTEMI ACS fanns det ingen skillnad vad gäller risken för dödsfall av alla orsaker (relativ risk ranolazin:placebo 0,99), plötslig hjärtdöd (relativ risk ranolazin:placebo 0,87) eller frekvensen av symptomgivande dokumenterade arytmier (3,0 % mot 3,1 %) mellan Ranexa och placebo när de lades till gängse medicinsk behandling (inklusive betablockerare, kalciumkanalblockerare, nitrater, trombocythämmare, lipidsänkande läkemedel och ACE-hämmare). Ungefär hälften av patienterna i MERLIN-TIMI 36 hade angina i anamnesen. Resultaten visade att arbetstiden var 31 sekunder längre hos ranolazinpatienter jämfört med placebopatienter ( $p = 0,002$ ). Seattle Angina Questionnaire visade signifikanta effekter på flera dimensioner, inklusive anginafrekvens ( $p < 0,001$ ), jämfört med placebobehandlade patienter.

Andelen icke-vita var liten i de kontrollerade kliniska studierna; därför kan inga slutsatser dras angående effekt och säkerhet för icke-vita patienter.

I en fas 3 dubbelblind, placebokontrollerad händelsestyrd studie RIVER-PCI på 2 604 patienter som var 18 år eller äldre med tidigare kronisk angina och ofullständig revaskularisering efter perkutan koronar intervention (PCI) titrerades patienterna gradvis till 1 000 mg två gånger dagligen (dosen är inte godkänd i den nuvarande produktresumén). Inga signifikanta skillnader förekom i det sammansatta primära effektmåttet (tiden till första förekomst av ischemiorsakad revaskularisering eller ischemiorsakad sjukhusinläggning) i ranolazingruppen (26,2 %) jämfört med placebogrupperna (28,3 %), riskförhållande 0,95, 95 % konfidensintervall 0,82–1,10  $p = 0,48$ . Riskerna för mortalitet av alla orsaker, kardiovaskulär död eller allvarliga kardiovaskulära biverkningar (MACE) samt hjärtsvikt som leder till sjukhusvård var liknande i behandlingsgrupperna vid bedömning av totalpopulationen. MACE-biverkningar rapporterades dock oftare hos patienter i åldern 75 år eller äldre som fått ranolazin jämfört med patienter som fått placebo (17,0 % jämfört med 11,3 %). Även mortaliteten av alla orsaker ökade i antal hos patienter i åldern 75 år eller äldre (9,2 % jämfört med 5,1 %,  $p = 0,074$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering av Ranexa ses i typfallet maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) efter mellan 2 och 6 timmar. Steady state uppnås i allmänhet inom 3 dagar med dosering två gånger dagligen.

**Absorption:** Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för ranolazin efter peroral administrering av ranolazintabletter med omedelbar frisättning låg i intervallet 35–50 %, med stor interindividuell variation. Ranexa exponeringen ökar mer än proportionellt mot dosen. Man såg en 2,5- till 3-faldig ökning av steady state-AUC när dosen ökades från 500 mg till 1000 mg två gånger dagligen. I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga var steady state- $C_{max}$  i genomsnitt cirka 1 770 (SD 1 040) ng/ml och steady state-AUC<sub>0-12</sub> var i genomsnitt 13 700 (SD 8 290) ng x h/ml efter en dos på 500 mg två gånger dagligen. Föda påverkar ej absorptions hastighet och absorptionsgrad för ranolazin.

Distribution: Cirka 62 % av ranolazin binds till plasmaproteiner, främst till surt alfa-1-glykoprotein och svagt till albumin. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ( $V_{ss}$ ) är cirka 180 l.

Eliminering: Ranolazin elimineras främst genom metabolisering. Mindre än 5 % av dosen utsöndras oförändrad i urin och faeces. Efter peroral administrering av en enstaka dos på 500 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-ranolazin till friska frivilliga återfanns 73 % av radioaktiviteten i urinen och 25 % i faeces.

Clearance av ranolazin är dosberoende och sjunker med ökande dos. Eliminationshalveringstiden är cirka 2–3 timmar efter intravenös administrering. Den terminala halveringstiden vid steady state efter peroral administrering av ranolazin är cirka 7 timmar, beroende på att eliminationen begränsas av absorptions hastigheten.

Biotransformation: Ranolazin metaboliseras snabbt och i stor utsträckning. Hos friska unga vuxna står ranolazin för cirka 13 % av radioaktiviteten i plasma efter en peroral singeldos på 500 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-ranolazin. Ett stort antal metaboliter har identifierats i human plasma (47 metaboliter), urin (> 100 metaboliter), och faeces (25 metaboliter). Fjorton primära reaktionsvägar har identifierats, av vilka O-demetylering och N-dealkylering är de viktigaste. *In vitro*-studier på humana levermikrosomer tyder på att ranolazin primärt metaboliseras av CYP3A4, men även av CYP2D6. Vid en dos på 500 mg två gånger dagligen hade försökspersoner som saknade CYP2D6-aktivitet (långsamma metaboliserare, LM) 62 % högre AUC än personer med CYP2D6-metaboliserande förmåga (snabba metaboliserare, SM). Motsvarande skillnad vid dosen 1 000 mg två gånger dagligen var 25 %.

### Speciella populationer

Påverkan av olika faktorer på farmakokinetiken för ranolazin utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys av 928 anginapatienter och friska frivilliga.

Könseffekter: Kön hade ingen kliniskt relevant effekt på de farmakokinetiska parametrarna.

Äldre patienter: Ålder enbart hade ingen kliniskt relevant effekt på de farmakokinetiska parametrarna. Dock kan ranolazin exponeringen hos äldre vara förhöjd till följd av den åldersrelaterade nedsättningen av njurfunktionen.

Kroppsvikt: För en person som väger 40 kg uppskattas exponeringen vara cirka 1,4 gånger högre än för en person som väger 70 kg.

Hjärtsvikt: Hjärtsvikt i NYHA-klass III och IV uppskattades ge cirka 1,3 gånger högre plasmakoncentrationer.

Nedsatt njurfunktion: I en studie som utvärderade effekten av njurfunktionen på farmakokinetiken för ranolazin var ranolazin-AUC i genomsnitt 1,7 till 2 gånger högre hos personer med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion än hos personer med normal njurfunktion. Det förelåg en stor interindividuell variation i AUC hos personer med nedsatt njurfunktion. AUC för metaboliterna ökade med sänkt njurfunktion. AUC för en farmakologiskt aktiv ranolazinmetabolit var förhöjd med en faktor 5 hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

I den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattade man att ranolazin exponeringen var förhöjd med en faktor 1,2 hos personer med måttligt nedsatt funktion (kreatininclearance 40 ml/min). Hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min) uppskattades ranolazin exponeringen vara förhöjd med en faktor 1,3–1,8.

Effekten av dialys på ranolazins farmakokinetik har ej utvärderats.

Nedsatt leverfunktion: Farmakokinetiken för ranolazin har utvärderats hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Det föreligger inga data för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Ranolazin-AUC var oförändrad hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion men ökade

med en faktor 1,8 hos patienter med måttligt nedsatt funktion. QT-förlängningen var mer uttalad hos dessa patienter.

Pediatrik population: De farmakokinetiska parametrarna för ranolazin har ej studerats i den pediatrika populationen (< 18 år).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som ej iakttagits i kliniska studier men som setts hos djur vid nivåer som liknar klinisk exponering inbegriper följande: Ranolazin var förenat med konvulsioner och förhöjd mortalitet hos råttor och hundar vid plasmakoncentrationer som låg cirka 3 gånger högre än rekommenderad maximal klinisk dos.

Kroniska toxicitetsstudier på råttor indikerade att behandlingen var förenad med binjurförändringar vid exponeringar något högre än de som ses hos kliniska patienter. Denna effekt är förenad med förhöjda kolesterolhalter i plasma. Inga liknande förändringar har identifierats hos människor. Ingen effekt på binjurbarksaxeln noterades hos människor.

I långsiktiga carcinogenicitetsstudier med ranolazindoser på upp till 50 mg/kg/dygn (150 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till möss och 150 mg/kg/dygn (900 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till råttor sågs inga relevanta ökning av incidensen för någon tumörtyp. Dessa doser är, på en mg/m<sup>2</sup>-basis, ekvivalenta med 0,1 respektive 0,8 gånger den maximala rekommenderade humandosen på 2 gram och motsvarar de maximala tolererade doserna för dessa arter.

Tecken på embryonal och maternell toxicitet, men ej på teratogenicitet, sågs vid ranolazindoser på upp till 400 mg/kg/dygn (2 400 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till råttor och 150 mg/kg/dygn (1 800 mg/m<sup>2</sup>/dygn) till kaniner. Dessa doser motsvarar 2,7 gånger respektive 2 gånger den maximala rekommenderade humandosen.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter av ranolazin med avseende på manlig eller kvinnlig fertilitet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hjälpämnen för alla ranolazin depottabletter:

Karnaubavax  
Hypromellos  
Magnesiumstearat  
Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer (1:1)  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumhydroxid  
Titandioxid

Ytterligare hjälpämnen för 750 mg tablett:

Glyceroltriacetat  
Laktosmonohydrat  
Blue #1/Brijlantblått FCF Aluminium Lake (E133) och Yellow #5/Tartrazin Aluminium Lake (E102)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

### 6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning 5 år  
Burk 4 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av PVC/PVDC/aluminium med 15 eller 20 tabletter per blisterkarta. Varje ask innehåller 2, 3 eller 5 blisterkartor (30, 60 eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaska med 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/462/005 60 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/006 60 tabletter i burk  
EU/1/08/462/011 30 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/012 100 tabletter i blisterförpackning

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 09 juli 2008  
Datum för förnyat godkännande: 6 mars 2013

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

eller

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

eller

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- *Riskhanteringsplan*

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in vart tredje år.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Patientinformationskortet, som finns i förpackningen, måste innehålla följande viktiga meddelanden (se även bilaga IIIA):

#### Information för hälso- och sjukvårdspersonal

Patientinformationskortet skall innehålla följande information för hälso- och sjukvårdspersonal beträffande Ranexa:

- Produktresumén för Ranexa skall rådfrågas innan något läkemedel förskrivs till patienten, eftersom det finns potentiella läkemedelsbiverkningar som skall tas i beaktande.
- Ranexa är kontraindicerat hos patienter som tar:
  - potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin, nefazodon)
  - antiarytmika klass Ia (t.ex. kinidin) eller klass III (t.ex. dofetilid, sotalol) utom amiodaron.
- En dosreduktion av Ranexa kan vara nödvändig i kombination med:
  - måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, erytromycin, flukonazol)
  - p-gp-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil).
- Försiktighet skall iaktas vid förskrivning av Ranexa till patienter:
  - som tar vissa andra läkemedel som nämns i produktinformationen
  - med vissa andra riskfaktorer som anges i produktinformationen.
- Informera patienten om risken för interaktion med andra ordinerade läkemedel och att patienten skall kontakta sin läkare om han/hon drabbas av yrsel, illamående eller kräkningar.

#### Patientinformation

Patientinformationskortet skall innehålla följande information till patienten:

- Att kortet skall uppvisas för alla läkare som är involverade i patientens behandling.
- Att patienten före behandling med Ranexa skall tala om för sin läkare om han/hon har något av följande:
  - njurproblem
  - leverproblem
  - någon gång har haft ett onormalt elektrokardiogram (EKG)
  - tar läkemedel för behandling av epilepsi, bakterie- eller svampinfektioner, HIV-infektion, depression eller störd hjärtrytm
  - tar örtmedicinen johannesört
  - tar allergiläkemedel



- tar läkemedel för att sänka kolesterolvärdet
  - tar läkemedel för att minska risken för avstötning av transplanterade organ
- 
- Att patienten under behandling med Ranexa:
    - inte skall dricka grapefruktjuice
    - skall kontakta sin läkare om patienten känner sig yr eller illamående, får kräkningar eller drabbas av några oväntade symtom när han/hon har börjat med Ranexa.
  - Att se efter i bipacksedeln till Ranexa för mer information.
  - Att alltid ta med sig en lista över alla sina övriga läkemedel vid varje läkarbesök.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

Kartong med blisterstrips eller kartong med HDPE-flaska samt etikett på flaska.

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ranexa 375 mg depottabletter  
Ranolazin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje depottablett innehåller 375 mg ranolazin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 depottabletter  
60 depottabletter  
100 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För oral användning.  
Sväljes hela. Får ej tuggas.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/462/001 60 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/002 60 tabletter i burk  
EU/1/08/462/007 30 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/008 100 tabletter i blisterförpackning

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

Öppnas här

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ranexa 375 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

Blisterstrips av PVC/PVDC/aluminium

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ranexa 375 mg depottabletter  
Ranolazin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Menarini International O. L. S.A.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

Kartong med blisterstrips eller kartong med HDPE-flaska samt etikett på flaska.

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ranexa 500 mg depottabletter  
Ranolazin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje depottablett innehåller 500 mg ranolazin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 depottabletter  
60 depottabletter  
100 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För oral användning.  
Sväljes hela. Får ej tuggas.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/462/003 60 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/004 60 tabletter i burk  
EU/1/08/462/009 30 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/010 100 tabletter i blisterförpackning

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

Öppnas här

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ranexa 500 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

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



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

Blisterstrips av PVC/PVDC/aluminium

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ranexa 500 mg depottabletter  
Ranolazin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Menarini International O. L. S. A.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

Kartong med blisterstrips eller kartong med HDPE-flaska samt etikett på flaska.

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ranexa 750 mg depottabletter  
Ranolazin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje depottablett innehåller 750 mg ranolazin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller färgämne E102 och laktos; se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 depottabletter  
60 depottabletter  
100 depottabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För oral användning.  
Sväljes hela. Får ej tuggas.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/462/005 60 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/006 60 tabletter i burk  
EU/1/08/462/011 30 tabletter i blisterförpackning  
EU/1/08/462/012 100 tabletter i blisterförpackning

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receiptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

Öppnas här

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ranexa 750 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

Blisterstrips av PVC/PVDC/aluminium

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ranexa 750 mg depottabletter  
Ranolazin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Menarini International O. L. S. A.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

<p>Ranexa<sup>®</sup> Patientinformationskort (Du ska alltid bära med dig detta kort)</p> <p><b><u>Patientinformation</u></b></p> <p>Detta kort innehåller viktig säkerhetsinformation som du bör veta innan du får Ranexa och under behandling med Ranexa</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Visa kortet till alla läkare som är involverade i din behandling</li></ul> <p><b><u>Före behandling med Ranexa</u></b> Före behandling med Ranexa skall du tala om för läkare om du:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Har problem med dina njurar</li><li>• Har leverproblem</li><li>• Någon gång har haft ett onormalt elektrokardiogram (EKG)</li><li>• Tar läkemedel för behandling av epilepsi, bakterie- eller svampinfektioner, HIV-infektion, depression eller störd hjärtrytm</li><li>• Tar örtmedicinen johannesört</li><li>• Tar allergiläkemedel</li><li>• Tar läkemedel för att sänka kolesterolvärdet</li><li>• Tar läkemedel för att minska risken för avstötning av transplanterade organ</li></ul>	<p><b><u>Under behandling med Ranexa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Drick inte grapefruktjuice när du tar Ranexa.</li><li>• Kontakta din läkare om du känner dig yr eller illamående, får kräkningar eller drabbas av några oväntade symtom när du har börjat med Ranexa</li></ul> <p>Datum för behandling med Ranexa:</p> <p>Start.....</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Läs bipacksedeln till Ranexa för mer information.</li><li>• Se till att alltid ta med en lista över alla dina övriga läkemedel vid varje besök hos hälso- och sjukvårdspersonal.</li></ul> <p>Patientens namn.....</p> <p>Läkarens namn.....</p> <p>Läkarens tel nr.....</p>
--	--

<p>Ranexa Patientinformationskort</p> <p>(Information för hälso- och sjukvårdspersonal)</p> <p>Innehavaren av detta kort behandlas med Ranexa mod symtomatisk angina pectoris.</p> <p>Produktresumén för Ranexa skall rådfrågas innan något läkemedel förskrivs till patienten, eftersom det finns potentiella läkemedelsbiverkningar som skall tas i beaktande.</p> <p><b><u>Ranexa är kontraindicerat hos patienter som tar:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIVproteashämmare, klaritromycin, telitromycin, nefazodon)</li> <li>• antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin) eller klass III (t.ex. dofetilid, sotalol) utom amiodaron</li> </ul>	<p><b><u>En dosreduktion av Ranexa kan vara nödvändig i kombination med:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, erytromycin, flukonazol)</li> <li>• <u>P-glykoprotein</u>-hämmare (t.ex. ciklosporin, verapamil)</li> </ul> <p><b><u>Försiktighet skall iaktas vid förskrivning av Ranexa till patienter:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• som tar vissa andra läkemedel som nämns i produktinformationen</li> <li>• med vissa andra riskfaktorer som anges i produktinformationen</li> </ul> <p>Informera patienten om risken för interaktion med andra ordinerade läkemedel och att patienten skall kontakta sin läkare om han/hon drabbas av yrsel, illamående eller kräkningar. Ytterligare information finns att tillgå i produktresumén för Ranexa.</p> <p>För medicinsk information: Gratistelefon: xxxx-xxx-xxxx</p>
---	--

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Ranexa 375 mg depottabletter**

**Ranexa 500 mg depottabletter**

**Ranexa 750 mg depottabletter**

Ranolazin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

Utöver den här bipacksedeln hittar du ett patientinformationskort i förpackningen med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan du får Ranexa och under behandlingen med Ranexa.

- Spara denna information och patientinformationskortet, du kan behöva läsa dem igen.
- Visa alltid upp patientinformationskortet för alla läkare som du träffar under din behandling. Det gäller även läkare som behandlar andra sjukdomar än angina pectoris (kärlkramp).
- Se till att du alltid har en lista över alla dina andra läkemedel med dig när du besöker sjukvårdspersonal.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Ranexa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ranexa
3. Hur du tar Ranexa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ranexa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Ranexa är och vad det används för**

Ranexa är ett läkemedel som används tillsammans med andra läkemedel som behandling mot angina pectoris (kärlkramp). Kärlkramp är en bröstsmärta eller obehagskänsla som man kan känna var som helst i överkroppen mellan halsen och den övre delen av buken, och som ofta kommer vid motion eller för mycket aktivitet.

Du måste tala med läkare om du inte mår bättre eller om du mår sämre.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Ranexa**

#### **Ta inte Ranexa**

- om du är allergisk mot ranolazin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har allvarliga njurproblem.
- om du har måttligt svåra till svåra leverproblem.
- om du använder vissa läkemedel mot bakterieinfektioner (klaritromycin, telitromycin), svampinfektioner (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), hiv-infektion (proteashämmare), depression (nefazodon) eller störningar i hjärtrytmen (t.ex. kinidin, dofetilid eller sotalol).



### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Ranexa:

- om du har lätta eller måttligt svåra njurproblem.
- om du har lätta leverproblem.
- om ditt EKG (elektrokardiogram) någon gång har varit onormalt.
- om du är äldre.
- om du väger lite (under 60 kg).
- om du har hjärtsvikt.

Det kan hända att din läkare bestämmer sig för en lägre dos eller vidtar andra försiktighetsåtgärder om något av detta gäller för dig.

### **Andra läkemedel och Ranexa**

Använd inte följande läkemedel om du tar Ranexa:

- vissa läkemedel mot bakterieinfektioner (klaritromycin, telitromycin), svampinfektioner (itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), hiv-infektion (proteashämmare), depression (nefazodon) eller störningar i hjärtrytmen (t.ex. kinidin, dofetilid eller sotalol).

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar Ranexa om du använder:

- vissa läkemedel mot bakterieinfektioner (erytromycin) eller svampinfektioner (flukonazol), ett läkemedel som används för att förhindra avstötning av ett transplanterat organ (ciklosporin), eller om du tar vissa tabletter för hjärtat som diltiazem eller verapamil. Dessa läkemedel kan öka antalet biverkningar och ge t.ex. yrsel, illamående eller kräkningar, som är möjliga biverkningar av Ranexa (se avsnitt 4). Det kan hända att din läkare bestämmer att du ska ha en lägre dos.
- läkemedel som används mot epilepsi eller andra neurologiska sjukdomar (t.ex. fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital); om du tar rifampicin mot en infektion (t.ex. tuberkulos) eller om du tar naturläkemedlet johannesört, eftersom dessa läkemedel kan göra att Ranexa får sämre effekt.
- hjärtläkemedel som innehåller digoxin eller metoprolol, eftersom det kan hända att din läkare vill ändra dosen av dessa läkemedel medan du tar Ranexa.
- vissa läkemedel mot allergier (t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin), störningar i hjärtrytmen (t.ex. disopyramid, prokainamid) och depression (t.ex. imipramin, doxepin, amitriptylin), eftersom dessa läkemedel kan påverka ditt EKG.
- vissa läkemedel mot depression (bupropion), psykos, hiv-infektion (efavirenz) eller cancer (cyklofosfamid).
- vissa läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde i blodet (t.ex. simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Dessa läkemedel kan orsaka muskelsmärta och muskelskada. Din läkare kan besluta att ändra dosen av detta läkemedel medan du tar Ranexa.
- vissa läkemedel som används för att förhindra avstötning av transplanterade organ (t.ex. takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus) eftersom din läkare kan besluta att ändra dosen av detta läkemedel medan du tar Ranexa.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Ranexa med mat och dryck**

Ranexa tas med eller utan mat. Du bör inte dricka grapefruktjuice när du behandlas med Ranexa.

### **Graviditet**

Du bör inte ta Ranexa om du är gravid, såvida inte din läkare har sagt att du ska göra det.

### **Amning**

Du bör inte ta Ranexa om du ammar. Rådfråga din läkare om du ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil och använda maskiner. Rådfråga din läkare i fråga om bilkörning och användning av maskiner.

Ranexa kan ge biverkningar som yrsel (vanligt), dimsyn (mindre vanligt), förvirringstillstånd (mindre vanligt), hallucinationer (mindre vanligt), dubbelseende (mindre vanligt), koordinationsproblem (sällsynt) som kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du märker något av dessa symtom ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän de har gett med sig helt.

**Ranexa 750 mg depottabletter innehåller azofärgämnet E102. Detta färgämne kan ge upphov till allergiska reaktioner.**

**Ranexa 750 mg depottabletter innehåller laktosmonohydrat. Om din läkare har sagt till dig att du inte tål vissa sockerarter, måste du prata med honom/henne innan du tar Ranexa.**

## **3. Hur du tar Ranexa**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Svälj alltid tableterna hela med vatten. Du får inte krossa tableterna, suga på dem, tugga dem eller dela inte på tableterna dem på mitten, eftersom det kan påverka hur läkemedlet släpps ut från tableterna och in i kroppen.

Startdosen för vuxna är en 375 mg-tablett två gånger om dagen. Efter 2–4 veckor kan det hända att din läkare ökar dosen för att få rätt effekt. Den maximala dosen av Ranexa är 750 mg två gånger om dagen.

Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får biverkningar som yrsel, illamående eller kräkningar. Det kan hända att din läkare sänker dosen eller, om det inte hjälper, avbryter behandlingen med Ranexa.

### **Användning för barn och ungdomar**

Barn och ungdomar under 18 år bör inte ta Ranexa.

### **Om du har tagit för stor mängd av Ranexa**

Om du av misstag tar för många Ranexa tabletter eller tar en högre dos än din läkare rekommenderat är det viktigt att du genast berättar det för läkaren. Om du inte kan få tag på din läkare ska du åka till närmaste akutmottagning. Ta med de tabletter som du har kvar, inklusive förpackningen, så att sjukhuspersonalen lätt kan se vad du har tagit för något.

### **Om du har glömt att ta Ranexa**

Om du glömmet att ta en dos ska du ta den så fort du kommer ihåg den, såvida det inte nästan är dags för nästa dos (mindre än 6 timmar). Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du ska sluta ta Ranexa och genast söka läkare om du får något av följande symptom på angioödem (ett sällsynt tillstånd som dock kan vara allvarligt):

- svullnad i ansikte, tunga eller svalg
- svårighet att svälja
- nässelutslag eller svårt att andas

Tala om för din läkare om du får vanliga biverkningar som yrsel, illamående eller kräkningar. Det kan hända att din läkare sänker dosen eller avbryter behandlingen med Ranexa.

Andra biverkningar som du kan få är:

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1–10 användare av 100):

Förstoppning  
Yrsel  
Huvudvärk  
Illamående, kräkningar  
Svaghetskänsla

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos 1–10 användare av 1 000):

Förändrad känsel  
Ångest, sömnlöshet, förvirringstillstånd, hallucinationer  
Dimsyn, synstörningar  
Förändrade sinnesupplevelser (känsla eller smak), darrningar, trötthets- eller slöhetskänsla, sömnhet eller dåsighet, matthetskänsla eller svimning, yrsel när man reser sig upp  
Mörk urin, blod i urinen, svårighet att kasta vatten  
Uttorkning  
Andningssvårigheter, hosta, näsblödning  
Dubbelseende  
Kraftiga svettningar, klåda  
Svullnads- eller uppsvälldhetskänsla  
Värmevallningar, lågt blodtryck  
Höjda halter av ämnena kreatinin eller urea i blodet, ökat antal blodplättar eller vita blodkroppar, förändringar i ditt EKG  
Ledsvullnad, ont i armar eller ben  
Aptitlöshet och/eller viktnedgång  
Muskelkramper  
Ringningar i öronen (tinnitus) och/eller en snurrande känsla  
Värk eller obehagskänsla i magen, matsmältningsbesvär, muntorrhet eller väderspänning

Sällsynta biverkningar (förekommer hos 1–10 användare av 10 000):

Oförmåga att kissa  
Onormala laboratorievärden för levern  
Akut njursvikt  
Förändrat luktsinne, domningar i mun eller läppar, hörselnedsättning  
Kallsvettighet, hudutslag  
Koordinationsproblem  
Sänkt blodtryck när man reser sig upp  
Nedsatt medvetande eller medvetlöshet  
Desorientering  
Köldkänsla i händer och ben  
Nässelutslag, allergisk hudreaktion  
Impotens  
Oförmåga att gå på grund av bristande balans  
Inflammation i bukspottkörteln eller tarmen  
Minnesförlust  
Trångghetskänsla i svalget

Låg natriumhalt i blodet (hyponatremi) som kan orsaka trötthet och förvirring, muskelryckningar, kramper och koma

Följande har också rapporterats:  
Muskelsvaghet

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Ranexa ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på varje blisterstrip med tabletter och på utsidan av kartongen och flaskan efter EXP.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är ranolazin. Varje tablett innehåller 375 mg, 500 mg eller 750 mg ranolazin.

Övriga innehållsämnen är: hypromellos, magnesiumstearat, metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer, mikrokristallin cellulosa, natriumhydroxid, titandioxid och karnaubavax.

Beroende på tablettstyrka innehåller drageringen på tabletterna även:

375 mg tablett: makrogol, polysorbat 80, Blue #2/Indigokarmin Aluminium Lake (E132)

500 mg tablett: makrogol, talk, polyvinylalkohol delvis paralyserad, järnoxid gul (E172), järnoxid röd (E172)

750 mg tablett: glyceroltriacetat, laktosmonohydrat, Blue #1/Briljantblått FCF Aluminium Lake (E133) och Yellow #5/Tartrazin Aluminium Lake (E102)

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Ranexa depottabletter är ovalformade tabletter.

375 mg-tabletterna är ljusblåa och präglade med 375 på ena sidan.

500 mg-tabletterna är ljusorange och präglade med 500 på ena sidan.

750 mg-tabletterna är blekgröna och präglade med 750 på ena sidan.

Ranexa saluförs i kartonger som innehåller 30, 60 eller 100 tabletter i blisterstrips eller 60 tabletter i plastflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

### **Tillverkare**

Fine Foods N.T.M. SpA

Via Grignano 43  
24041 Brembate (BG)  
Italien

eller

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

eller

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

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

**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

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

**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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.