

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ranexa 375 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 375 mg af ranólazíni.
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.
Fölblá, sporöskjulaga tafla merkt með 375 öðru megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ranexa er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum til að meðhöndla einkenni hjá sjúklingum með hjartaöng í jafnvægi sem hafa ekki svarað meðferð nægilega vel eða þola ekki lyfin sem notuð eru sem fyrsti valkostur (first-line) við hjartaöng (t.d. betablokka og/eða kalsíumblokka).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ranexa fæst sem 375 mg, 500 mg og 750 mg forðatöflur.

Fullorðnir: Ráðlagður upphafsskammtur af Ranexa er 375 mg tvisvar á dag. Eftir 2–4 vikur ber að títra skammtinn í 500 mg tvisvar á dag og síðan, eftir svörun sjúklings, að títra hann áfram í ráðlagðan hámarksskammt sem nemur 750 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.1).

Ef sjúklingur fær meðferðartengdar aukaverkanir (t.d. sundl, ógleði eða uppköst) kann að vera nauðsynlegt að títra Ranexa niður í 500 mg eða 375 mg tvisvar á dag. Ef einkenni hjaðna ekki eftir að skammtur hefur verið minnkaður skal hætta meðferð.

Samtímis meðferð með CYP3A4- og P-gp-hemlum (P-glýkóprótein-hemlum): Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum (t.d. diltíazemi, flúkónazóli, erýtrómýcíni) eða P-gp-hemlum (t.d. verapamíli, ciklósporíni) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Ekki má gefa öfluga CYP3A4-hemla samtímis lyfinu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Skert nýrnastarfsemi: Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30–80 ml/mín.) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2). Ekki má nota Ranexa fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi: Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki má nota Ranexa handa sjúklingum með miðlungi eða alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Aldraðir: Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Útsetning fyrir ranólazíni gæti aukist hjá öldruðum vegna aldurstengdrar minnkunar á nýrnastarfsemi (sjá

kafla 5.2). Tíðni aukaverkana var hærri hjá öldruðum (sjá kafla 4.8).

Lág líkamsþyngd: Tíðni aukaverkana var hærri hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg). Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Hjartabilun: Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með miðlungsalvarlega til alvarlega hjartabilun (NYHA-flokkur III–IV) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ranexa hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Kyngja ber Ranexa töflunum heilum og hvorki skal mylja þær, brjóta né tyggja. Taka má þær með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Miðlungi eða alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Samtímis gjöf öflugra CYP3A4-hemla (t.d. ítrakónazóls, ketókónazóls, voríkónazóls, pósakónazóls, HIV-próteasahemla, klaritrómýcíns, telitrómýcíns, nefazódóns) (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samtímis gjöf lyfja við hjartsláttartruflunum úr flokki Ia (t.d. kínidíns) eða flokki III (t.d. dófetilíðs, sotalóls) að undanskildu amíódaróni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við ávísun eða upptítrun ranólazíns hjá sjúklingum þar sem búist er við aukinni útsetningu:

- Samtímis gjöf miðlungsöflugra CYP3A4-hemla (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Samtímis gjöf P-gp-hemla (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Vægt skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- Vægt til miðlungi skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30–80 ml/mín.) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Aldraðir (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Sjúklingar með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Sjúklingar með miðlungsalvarlega til alvarlega hjartabilun (NYHA-flokkur III–IV) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Búast má við að útsetning aukist enn frekar, þegar fleiri en einn af ofangreindum liðum er til staðar. Líklegt er að skammtaháðar aukaverkanir komi fram. Ef Ranexa er notað handa sjúklingum með nokkra af framangreindum þáttum samtímis ber að hafa títt eftirlit með aukaverkunum, minnka skammtinn og hætta meðferð ef þurfa þykir.

Hætta á aukinni útsetningu sem leiðir til aukaverkana hjá framangreindum undirhópum er hærri hjá sjúklingum sem skortir CYP2D6-virkni (með slök umbrot) en sjúklingum með góða CYP2D6-umbrotahæfni (með kröftug umbrot) (sjá kafla 5.2). Framangreind varnaðarorð miðast við hættuna hjá sjúklingi með slök CYP2D6-umbrot og jafnframt er nauðsynlegt að hafa þau í huga þegar CYP2D6-ástand er ekki þekkt. Minni þörf er á varnaðarorðum hjá sjúklingum með víðtæk CYP2D6-umbrot. Ef skorið hefur verið úr um CYP2D6-ástand sjúklings (t.d. með erfðagreiningu) eða vitað er fyrirfram að umbrotin séu öflug, má nota Ranexa með varúð þótt viðkomandi sjúklingar eigi við nokkra af framangreindum áhættuþáttum að stríða.

Lenging á QT-bili: Ranólazín hamlar I_{Kr} og lengir QTc-bilið með skammtaháðum hætti. Samkvæmt þýðisgreiningu á sameinuðum rannsóknaniðurstöðum frá sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum

var áætluð hallatala plasmabéttni–QTc sambandsins 2,4 msek á hver 1000 ng/ml, sem jafngildir u.þ.b. 2 til 7 msek aukningu á plasmabétt nibili ranólazíns í skammtum frá 500 til 1000 mg tvisvar á dag. Því skal gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um ættgengt heilkenni lengds QT-bils eða sögu um slíkt í fjölskyldu sinni, sjúklingum þar sem vitað er um áunna lengingu á QT-bili og sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem hafa áhrif á QTc-bilið (sjá einnig kafla 4.5).

Lyfjamilliverkanir: Búist er við að samhliða gjöf CYP3A4-örva leiði til þess að lyfið verki ekki sem skyldi. Ekki skal nota Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með CYP3A4-örvum (t.d. rífampicíni, fenýtóíni, fenóbarbitali, karbamazepíni, Jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi: Nýrnastarfsemi minnkar með aldrinum og því er mikilvægt að athuga nýrnastarfsemi með reglulegu millibili meðan á meðferð með ranólazíni stendur (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Natríum: Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri forðatöflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á ranólazín

CYP3A4- eða P-gp-hemlar: Ranólazín er hvarfefni cýtókróms CYP3A4. CYP3A4-hemlar auka plasmabéttni ranólazíns. Líkur á skammtaháðum aukaverkunum (t.d. ógleði, sundli) geta einnig aukist með aukinni plasmabéttni. Samtímis meðferð með 200 mg af ketókónazóli tvisvar á dag jók AUC ranólazíns 3,0– til 3,9–falt meðan á meðferð með ranólazíni stóð. Ekki má gefa ranólazín samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ítrakónazóli, ketókónazóli, voríkónazóli, pósakónazóli, HIV-próteasahemlum, klaritrómýcíni, telitrómýcíni, nefazódóni) (sjá kafla 4.3). Greipaldinsafi er einnig öflugur CYP3A4-hemill.

Diltíazem (180 til 360 mg einu sinni á dag), miðlungsöflugur CYP3A4 hemill, veldur 1,5– til 2,4–faldri skammtaháðri aukningu á meðalbéttni ranólazíns í jafnvægi. Mælt er með að gætt sé varúðar við skammtatitrun Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með diltíazemi og öðrum miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum (t.d. erytrómýcíni, flúkónazóli). Nauðsynlegt kann að vera að títra skammtinn af Ranexa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ranólazín er hvarfefni fyrir P-gp. P-gp-hemlar (t.d. ciklósporín, verapamíl) auka plasmagildi ranólazíns. Verapamíl (120 mg þrisvar á dag) eykur béttni ranólazíns í jafnvægi 2,2–falt. Mælt er með að gætt sé varúðar við skammtatitrun Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með P-gp-hemlum. Nauðsynlegt kann að vera að títra niður skammtinn af Ranexa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

CYP3A4-örvar: Rífampicín (600 mg einu sinni á dag) minnkar béttni ranólazíns í jafnvægi um u.þ.b. 95%. Forðast skal að hefja meðferð með Ranexa meðan verið er að gefa CYP3A4-örva (t.d. rífampicín, fenýtóín, fenóbarbital, karbamazepín, Jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.4).

CYP2D6-hemlar: Ranólazín umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP2D6; því geta hemlar gegn þessu ensími aukið plasmabéttni ranólazíns. Þegar gefinn var 20 mg skammtur einu sinni á dag af hinum öflugum CYP2D6-hemli paroxetíni ásamt 1000 mg af ranólazíni tvisvar á dag jókst plasmabéttni ranólazíns í jafnvægi að meðaltali 1,2–falt. Ekki er þörf á að aðlaga skammtinn. Þegar notaður er 500 mg skammtur tvisvar á dag gæti samhliða gjöf öflugs CYP2D6-hemils haft í för með sér u.þ.b. 62% aukningu á AUC ranólazíns.

Áhrif ranólazíns á önnur lyf

Ranólazín er miðlungsöflugur til öflugur P-gp-hemill og vægur CYP3A4-hemill og gæti því aukið plasmabéttni hvarfefna P-gp eða CYP3A4. Dreifing um vefi á lyfjum sem flutt eru af P-gp gæti aukist.

Skammtaaðlögun næmra hvarfefna CYP3A4 (t.d. simvastatíns, lóvastatíns) og hvarfefna CYP3A4

með þröngt lækningalegt bil (t.d. ciklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus) getur verið nauðsynleg þar sem Ranexa getur aukið þéttni þessara lyfja í plasma.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að ranólazín sé vægur CYP2D6-hemill. Ranexa 750 mg tvisvar á dag jók þéttni metróprólóls í plasma 1,8 falt. Útsetning fyrir metóprólóli eða öðrum CYP2D6-hvarfefnum (t.d. própafenóni og flekaíníði eða í minna mæli þríhringja þunglyndislyfjum og geðrofslyfjum) gæti því aukist meðan Ranexa er gefið samhliða og þurft gæti að nota lægri skammta af þessum lyfjum.

Ekki hefur verið metin hömlunargeta gegn CYP2B6. Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliða gjöf með CYP2B6-hvarfefnum (t.d. búprópíóni, efavírenzi, cýklófosfamíði).

Digoxín: Greint hefur verið frá 1,5-faldri meðaltalsaukningu á plasmabéttni digoxíns þegar Ranexa og digoxín eru gefin samhliða. Því ber að fylgjast með digoxíngildum eftir að meðferð með Ranexa er hafin og henni er hætt.

Simvastatín: Umbrot og úthreinsun simvastatíns velta í afar miklum mæli á CYP3A4. Ranexa 1000 mg tvisvar á dag u.þ.b. tvöfaldaði plasmabéttni simvastatínlaktóns og simvastatínsýru. Rákvöðvalýsa hefur verið tengd háum skömmtum af simvastatíni og rákvöðvalýsutilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið Ranexa og simvastatín eftir að lyfið kom á markað. Takmarka skal skammtinn af simvastatíni við 20 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem taka Ranexa í hvaða skammti sem er.

Atorvastatín: Ranexa 1000 mg tvisvar á dag jók C_{max} fyrir atorvastatín 80 mg einu sinni á dag 1,4-falt og AUC 1,3-falt og breytti C_{max} og AUC fyrir umbrotsefni atorvastatíns um innan við 35%. Íhuga má takmörkun skammta atorvastatíns og viðeigandi klínískt eftirlit þegar Ranexa er tekið.

Íhuga má takmörkun skammta annarra statína sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. lóvastatíns) þegar Ranexa er tekið.

Takrólímus, ciklósporín, sírólímus, everólímus: Aukin þéttni takrólímus, hvarfefnis CYP3A4, hefur komið fram í plasma hjá sjúklingum eftir gjöf ranólazíns. Mælt er með eftirliti með þéttni takrólímus í blóði við samhliða gjöf Ranexa og takrólímus og að skammtar af takrólímusi séu aðlagðir samkvæmt henni. Þetta er einnig ráðlagt fyrir önnur hvarfefni CYP3A4 sem hafa þröngt lækningalegt bil (t.d. ciklósporín, sírólímus, everólímus).

Lyf sem flutt eru af flutningspróteinum-2 fyrir lífrænar katjónir (OCT2): Útsetning fyrir metformíni í plasma (1000 mg tvisvar á dag) 1,4 til 1,8-faldaðist hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 við gjöf samhliða annars vegar Ranexa 500 mg og hins vegar 1000 mg tvisvar á dag. Útsetning fyrir önnur hvarfefni OCT2, þ.m.t. en takmarkast ekki við pindólól og vareniclín, geta orðið fyrir sambærilegum áhrifum.

Fræðileg hættu er á að samtímis meðferð með ranólazíni og öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið geti framkallað lyfjamilliverkun og aukið hugsanlega hættu á taktruflunum í sleglum. Dæmi um slík lyf eru m.a. tiltekin andhistamín (t.d. terfenadín, astemizól, mízólastín), tiltekin lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. kínidín, dísópyramíð, prókaínamíð), erýtrómýcín og þríhringja þunglyndislyf (t.d. ímípramín, doxepín, amitríptýlín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga: Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ranólazíns hjá konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir sýndu eitruverkanir á fósturvísu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ranexa ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf: Ekki er vitað hvort ranólazín skilst út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum hafa sýnt útskilnað ranólazíns í móðurmjólk (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkninga. Ranexa ætti ekki að nota meðan barn er

haft á brjósti.

Frjósemi: Rannsóknir á æxlun hjá dýrum bentu ekki til neinna aukaverkana á frjósemi (sjá kafla 5.3). Áhrif ranólazíns á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Ranexa á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ranexa gæti valdið sundli, óskýrri sjón, tvísýni, ruglástandi, óeðlilegri samhæfingu hreyfinga og ofskynjunum (sjá kafla 4.8) og gæti þannig haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá Ranexa eru venjulega vægar til miðlungsalvarlegar og koma oft fram innan fyrstu tveggja vikna meðferðar. Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir í III. stigs klíniska þróunarferlinu, sem náði til alls 1.030 sjúklinga með langvinna hjartaöng sem hlutu meðferð með Ranexa.

Þær aukaverkanir sem talið var að tengdust meðferð að minnsta kosti hugsanlega eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum og heildartíðni. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: lystarleysi, minnkuð matarlyst, vessaþurrð.

Mjög sjaldgæfar: blóðnatríumlækkun.

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: kvíði, svefnleysi, ruglástand, ofskynjanir.

Mjög sjaldgæfar: vistarfirring.

Taugakerfi

Algengar: sundl, höfuðverkir.

Sjaldgæfar: deyfð, yfirlíð, skert húðskyn, svefnhöfði, skjálfti, líkamsstöðutengt sundl, náladofi.

Mjög sjaldgæfar: minnisleysi, skert meðvitund, meðvitundarleysi, óeðlileg samhæfing hreyfinga, truflanir á göngulagi, lyktarglöp.

Ekki vitað: myoclonus.

Augu

Sjaldgæfar: óskýr sjón, sjóntruflun, tvísýni.

Eyru og völungarhús

Sjaldgæfar: svimi, eyrnasuð.

Mjög sjaldgæfar: skert heyrn.

Æðar

Sjaldgæfar: hitakóf, lágþrýstingur.

Mjög sjaldgæfar: Kuldi í útlimum, réttstöðuþrýstingsfall.

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Sjaldgæfar: mæði, hósti, blóðnasir.

Mjög sjaldgæfar: þrengsli í kverkum.

Meltingarfæri

Algengar: hægðatregða, uppköst, ógleði.

Sjaldgæfar: kvíðverkir, munnþurrkur, meltingartruflun, uppþemba, óþægindi í maga.

Mjög sjaldgæfar: brisbólga, skeifugarnarbólga með sáramyndun, skert tilfinning í munni.

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: kláði, ofsvitnun.

Mjög sjaldgæfar: ofsabjúgur, ofnæmishúðbólga, ofsakláði, kaldsviti, útbrot.

Stoðkerfi og stoðvefur

Sjaldgæfar: útlímaverkir, vöðvakrampar, þroti í liðum, máttleysi í vöðvum.

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: þvagtrekja, blóð í þvagi, litað þvag.

Mjög sjaldgæfar: bráð nýrnabilun, þvagteppa.

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög sjaldgæfar: stinningartruflanir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: þróttleysi.

Sjaldgæfar: þreyta, bjúgur í útvefjum.

Rannsóknaniðurstöður

Sjaldgæfar: aukið kreatínín í blóði, aukið þvagefni í blóði, lengt leiðrétt QT-bil (QTc), fjölgun blóðflagna eða hvítra blóðkorna, minnkuð líkamsþyngd.

Mjög sjaldgæfar: hækkuð lifrarensmagildi.

Aukaverkanamynstur var í meginráttum svipað í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni. Í þessari langtímarannsókn var einnig greint frá bráðri nýrnabilun með tíðni innan við 1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og hjá sjúklingum sem fengu ranólazín. Mat á sjúklingum, sem talist geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir þegar þeir eru meðhöndlaðir með öðrum lyfjum gegn hjartaöng, t.d. sjúklingum með sykursýki, hjartabilun í flokki I og II eða teppusjúkdóm í loftvegum, staðfesti að þessum sjúkdómum fylgdi ekki það mikil aukning á tíðni aukaverkana að máli teldist skipta í klínísku tilliti.

Aukin tíðni aukaverkana kom fram hjá sjúklingum sem fengu ranólazín í RIVER-PCI rannsókninni (sjá kafla 5.1) þar sem sjúklingum með ófullnægjandi enduræðun (e. revascularization) eftir kransæðavíkkun var gefið ranólazín allt að 1000 mg tvisvar á dag eða lyfleysu í u.þ.b. 70 vikur. Í þessari rannsókn var hærri tíðni tilkynninga um hjartabilun í ranólazín-hópnum (2,2% samanborið við 1,0% í lyfleysuhópnum). Auk þess var skammvinn heilablóðþurrð tíðari hjá sjúklingum sem fengu ranólazín 1000 mg tvisvar á dag samanborið við lyfleysu (1,0% samanborið við 0,2%); hins vegar var tíðni slags svipuð milli meðferðarhópa (1,7% fyrir ranólazín samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu).

Aldraðir, skert nýrnastarfsemi og lág líkamsþyngd: Almennt séð voru aukaverkanir algengari hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; hins vegar voru tegundir aukaverkana svipaðar hjá þessum undirhópum og þær sem sáust hjá hópnum almennt. Af þeim aukaverkunum sem oftast var tilkynnt um komu eftirfarandi oftast fram við notkun á Ranexa (lyfleysuleiðrétt tíðni) hjá öldruðum (≥ 75 ára gömlum) en yngri sjúklingum (< 75 ára gömlum): hægðatregða (8% á móti 5%), ógleði (6% á móti 3%), lágþrýstingur (5% á móti 1%) og uppköst (4% á móti 1%).

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 –80 ml/mín.) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín.) voru þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og lyfleysuleiðrétt tíðni þeirra m.a.: hægðatregða (8% á móti 4%), sundl (7% á móti 5%) og ógleði (4% á móti 2%).

Almennt voru tegund og tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg) svipuð og hjá sjúklingum með hærri líkamsþyngd (> 60 kg); hins vegar var lyfleysuleiðrétt tíðni eftirfarandi algengra aukaverkana hærri hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd en þyngri sjúklingum: ógleði (14% á móti 2%), uppköst (6% á móti 1%) og lágþrýstingur (4% á móti 2%).

Rannsóknaniðurstöður: Sést hafa smávægilegar hækkanir, sem ekki hafa klíníská þýðingu og geta gengið tilbaka, á kreatínínigildum í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Ranexa. Engar eitruverkanir á nýru tengdust þessum niðurstöðum. Rannsókn á nýrnastarfsemi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi minnkun á kreatínínúthreinsun án þess að breyting yrði á gaukulsíunarhraða, en það samræmist hömlun á nýrnápípluseytingu kreatíníns.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Í rannsókn sem gerð var til að kanna hvernig sjúklingar með hjartaöng þoldu að taka inn stóra skammta jökst tíðni sundls, ógleði og uppkasta á skammtaháðan hátt. Í viðbót við þessar aukaverkanir varð vart við tvísýni, deyfð og yfirlið í rannsókn á ofskömmtnun í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í tilviki um ofskömmtnun ber að fylgjast náið með sjúklingnum og veita einkenna- og stuðningsmeðferð.

Um það bil 62% af ranólazíni bindast plasmapróteinum og því er ólíklegt að fullkomlega takist að hreinsa lyfið brott með blóðskilun.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um ofskömmtnun af ásettu ráði af Ranexa einu sér eða samhliða öðrum lyfjum, með banvænum afleiðingum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur hjartasjúkdómalyf, ATC flokkur: C01EB18

Verkunarháttur: Verkunarháttur ranólazíns er að mestu leyti óþekktur. Ranólazín kann að hafa einhver áhrif gegn hjartaöng með því að hefta síðbúna natríumstrauminn í hjartafrumum. Þannig dregur úr uppsöfnun á natríum inni í frumunum og fyrir vikið minnkar þar ofhleðsla af kalsíum. Með þeirri verkun sinni að minnka síðbúna natríumstrauminn er ranólazín talið draga úr slíku jónaójafnvægi inni í frumunum meðan á blóðþurrð stendur. Þegar dregur á þennan hátt úr ofhleðslu af kalsíum inni í frumunum er gert ráð fyrir að slökun hjartavöðvans verði betri og þannig minnki stífni vinstri slegils í þanbili. Klínískar vísbendingar um að ranólazín hefti síðbúna natríumstrauminn grundvallast á marktækri styttingu á QTc-bílinu og betri slökun í þanbili í opinni rannsókn á 5 sjúklingum með heilkenni lengds QT-bíls (LQT3 með SCN5A ΔKPQ stökkbreytingu á erfðavísi).

Þessi áhrif eru ekki háð breytingum á hjartsláttartíðni, blóðþrýstingi eða æðavíkkun.

Lyfhrif

Áhrif á blóðrásina: Fram kom óveruleg lækkun á meðalhjartsláttartíðni (< 2 slög á mínútu) og meðalblóðþrýstingi í slagbili (< 3 mm Hg) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ranólazíni, annað hvort einu sér eða samhliða öðrum lyfjum gegn hjartaöng í samanburðarrannsóknum.

Áhrif á hjartalínurit: Vart hefur orðið við skammta- og plasmapéttnitengdar lengingar á QTc-bili (u.þ.b. 6 msek þegar notuð eru 1000 mg tvisvar á dag), minnkanir á sveifluvidd T-bylgna og í sumum tilvikum hók í T-bylgjurnar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Ranexa. Þessi áhrif ranólazíns á yfirborðshjartalínurit eru talin stafa af hömlun á hraðleiðréttandi kalíumstraumnum, sem lengir

hrifspennu í sleglum, og hömlun á síðbúna natríumstraumnum, sem stýttir hrifspennu í sleglum. Þýðisgreining á sameinuðum upplýsingum frá 1.308 sjúklingum og heilbrigðum sjálfbóðaliðum leiddi í ljós 2,4 msek meðallengingu á QTc-bili frá grunnildi á hver 1000 ng/ml af plasmabéttni ranólazíns. Þetta gildi samræmist upplýsingum úr klínískum meginrannsóknnum, þar sem meðalbreyting frá grunnildi á QTcF (Fridericia-leiðréttu) eftir 500 og 750 mg skammta tvisvar á dag var annars vegar 1,9 og hins vegar 4,9 msek. Hallatalan er hærri hjá sjúklingum með klínískt marktæka skerðingu á lifrarstarfsemi.

Í stórrí langtímarannsókn á áhrifum lyfsins (MERLIN-TIMI 36) hjá 6.560 sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm (ACS) sem einkenndist af hvikulli hjartaöng eða hjartadrepí án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) var enginn mismunur milli Ranexa og lyfleysu á hættu á dauðsföllum af öllum orsökum (hlutfallsleg hætta ranólazíns:lyfleysu 0,99), skyndilegur hjartadauði (hlutfallsleg hætta ranólazíns:lyfleysu 0,87) eða tíðni skráðra hjartsláttartruflana með einkennum (3,0% á móti 3,1%).

Með 7 daga Holter-vöktun í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni varð ekki vart áhrifa sem stuðla að hjartsláttartruflunum hjá 3.162 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Ranexa. Tíðni hjartsláttartruflana var marktækt lægri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Ranexa (80%) en lyfleysu (87%), þ.m.t. sleglahraðsláttar ≥ 8 slög (5% á móti 8%).

Klínísk verkun og öryggi: Í klínískum rannsóknnum hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Ranexa í meðferð sjúklinga með langvinna hjartaöng, annað hvort eins sér eða þegar ekki náðist ákjósanlegasta verkun með öðrum lyfjum gegn hjartaöng.

Í meginrannsókninni, CARISA, var Ranexa bætt við meðferð með 50 mg af atenólóli einu sinni á dag, 5 mg af amlóðipíní einu sinni á dag eða 180 mg af diltíazemi einu sinni á dag. Átta hundruð tuttugu og þremur sjúklingum (23% konur) var slembiraðað í 12 vikna meðferð með 750 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu. Báðir skammtarnir sem rannsakaðir voru af Ranexa reyndust verka betur en lyfleysa til lengingar áreynslutíma við lágstyrk eftir 12 vikur þegar lyfið var notað sem viðbótarmeðferð. Hins vegar var enginn mismunur milli skammtanna tveggja á áreynsluþoli (24 sekúndur samanborið við lyfleysu; $p \leq 0,03$).

Ranexa leiddi til marktækrar fækkunar kasta af hjartaöng á viku og neyslu á skammvirku nítróglýseríni samanborið við lyfleysu. Ekki myndaðist þol gegn ranólazíni meðan á meðferð stóð og ekki varð vart við að köstum af hjartaöng fjölgaði í kjölfar þess að snögglega væri hætt að nota lyfið. Lenging á áreynslutíma hjá konum var u.þ.b. 33% af lengingunni hjá körlum þegar notaður var 1000 mg skammtur tvisvar á dag. Hins vegar reyndist draga sambærilega úr tíðni kasta af hjartaöng og neyslu á nítróglýseríni hjá konum og körlum. Þar sem aukaverkanir hafa reynst skammtaháðar og svipuð verkun hefur fengist af 750 og 1000 mg tvisvar á dag, er mælt með að hámarksskammtur sé 750 mg tvisvar á dag.

Í annarri rannsókn, ERICA, var Ranexa bætt við meðferð með 10 mg af amlóðipíní einu sinni á dag (hámarksskammtur skv. markaðsleyfi). Fimm hundruð sextíu og fimm sjúklingum var slembiraðað til að fá 500 mg upphafsskammt af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu í 1 viku, og í kjölfarið 6 vikna meðferð með 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu, til viðbótar við samtímis meðferð með 10 mg af amlóðipíní einu sinni á dag. Þar að auki fengu 45% af rannsóknarþýðinu einnig langvirk nítröt. Ranexa leiddi til marktækrar fækkunar kasta af hjartaöng á viku ($p = 0,028$) og minnkunar á neyslu á skammvirku nítróglýseríni ($p = 0,014$) samanborið við lyfleysu. Bæði meðalfjöldi kasta af hjartaöng og notaðra nítróglýseríntaflna minnkaði um u.þ.b. 1 á viku.

Í helstu rannsókninni til að finna rétta skammtinn, MARISA, var ranólazín notað sem einlyfja meðferð. Eitt hundruð níutíu og einum sjúklingi var slembiraðað í meðferð með 500 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1500 mg af Ranexa tvisvar á dag og samsvarandi lyfleysu, hvert um sig í 1 viku með víxlun. Ranexa reyndist hafa marktæka yfirburði miðað við lyfleysu hvað varðar lengingu á áreynslutíma, tíma fram að hjartaöng, tíma fram að 1 mm ST-lækkun við notkun allra skammta sem rannsakaðir voru og fram komu tengsl milli skammts og svörunar. Lenging áreynsluþols var tölfraðilega marktæk samanborið við lyfleysu við notkun allra skammtanna þriggja af ranólazíni, og var á bilinu 24 sekúndur þegar notuð voru 500 mg tvisvar á dag

til 46 sekúndur þegar notuð voru 1500 mg tvisvar á dag, sem gefur til kynna skammtaháða svörun. Í þessari rannsókn var áreynsluþol lengst hjá hópnum sem fékk 1500 mg; hins vegar jukust aukaverkanir úr öllu hlutfalli og 1500 mg skammturinn var ekki rannsakaður frekar.

Í stórrí langtímarannsókn á áhrifum lyfsins (MERLIN-TIMI 36) hjá 6.560 sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm (ACS) sem einkenndist af hvikulli hjartaöng / hjartadrepi án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) var enginn mismunur milli Ranexa og lyfleysu á hættu á dauðsföllum af öllum orsökum (hlutfallsleg hættu ranólazín:lyfleysa 0,99), skyndidauða af völdum hjartaáfalls (hlutfallsleg hættu ranólazín:lyfleysa 0,87) eða tíðni skráðra hjartsláttartruflana með einkennum (3,0% á móti 3,1%) milli Ranexa og lyfleysu þegar þeim var bætt við hefðbundna lyfjameðferð (þ.m.t. betablokka, kalsíumgangaloka, nítrot, blóðflöguhemjandi lyf, blóðfitulækkandi lyf og ACE-hemla). Um það bil helmingur sjúklinga í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni var með sögu um hjartaöng. Niðurstöður sýndu að áreynsluþol var 31 sekúndu lengra hjá sjúklingum sem fengu ranólazín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p = 0,002$). Seattle spurningalistinn um hjartaöng (Seattle Angina Questionnaire) leiddi í ljós marktæk áhrif á ýmis mæligildi, þ.m.t. fjölda hjartaangartilvika ($p < 0,001$), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysumeðferð.

Einungis lítill hluti af þátttakendum í klínískum samanburðarrannsóknum tilheyrði ekki hvíta kynstofninum; því er ekki unnt að draga neinar ályktanir um verkun og öryggi hjá fólki sem ekki tilheyrir þeim kynstofni.

Í 3. fasa tvíblindri, áfalladrifinni (e. event-driven) rannsókn með samanburði við lyfleysu (RIVER-PCI) á 2604 sjúklingum á aldrinum ≥ 18 ára með sögu um áreynsluhjartaöng og ófullnægjandi enduræðun (e. revascularization) eftir kransæðavíkkun voru sjúklingar látnir aðlagast skömmtum upp í 1000 mg tvisvar á dag (skammtur ekki samþykktur í nógildandi samantekt á eiginleikum lyfsins). Enginn marktækur munur kom fram á samsettum aðalendapunkti (tíma fram að fyrsta tilfelli enduræðunar vegna blóðþurrðar eða fyrsta tilfelli sjúkrahúsvistunar vegna blóðþurrðar án enduræðunar) hjá ranólazín-hópnum (26,2%) samanborið við lyfleysuhópinn (28,3%), áhættuhlutfall 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Hættan á dauða af hvaða orsök sem er, dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (e. major adverse cardiovascular events (MACE)) og sjúkrahúsvist vegna hjartabilunar var svipuð milli meðferðarhópa í heildarþýðinu; hins vegar var oftast greint frá MACE-tilvikum hjá sjúklingum ≥ 75 ára sem fengu ranólazín samanborið við lyfleysu (17,0% á móti 11,3%, í sömu röð); auk þess fjölgaði dauðsföllum af hvaða orsök sem er hjá sjúklingum ≥ 75 ára (9,2% samanborið við 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir að Ranexa er tekið inn kemur hámarksþéttni í plasma ($C_{\max}$) yfirleitt fram eftir 2 til 6 klst. Jafnvægi næst venjulega innan þriggja daga þegar skammtur er tekinn tvisvar á dag.

Frásög: Meðaltal heildaraðgengis ranólazíns þegar teknar voru inn hraðlosandi ranólazín töflur var á bilinu 35–50%, og breytileiki milli einstaklinga var þá mikill. Útsetning fyrir Ranexa eykst meira en í hlutfalli við skammt. Þegar skammtur var aukinn úr 500 mg í 1000 mg tvisvar á dag varð 2,5- til 3-föld aukning á AUC í jafnvægi. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var $C_{\max}$ í jafnvægi að meðaltali u.þ.b. 1770 (SD 1040) ng/ml og AUC_{0-12} í jafnvægi var að meðaltali 13.700 (SD 8290) ng x klst/ml, eftir að gefinn var 500 mg skammtur tvisvar á dag. Matur hefur ekki áhrif á hversu hratt og í hve miklum mæli ranólazín frásogast.

Dreifing: Um það bil 62% af ranólazíni bindast við plasmaprótein, einkum alfa-1-sýru glýkóprótein og veikt við albúmín. Meðaldreifingarrúmmál í jafnvægi (V_{ss}) er u.þ.b. 180 l.

Brotthvarf: Ranólazín hverfur aðallega brott með umbroti. Innan við 5% af skammtinum skiljast út óbreytt í þvagi og hægðum. Eftir að heilbrigðir einstaklingar tóku inn stakan 500 mg skammt af [^{14}C]-ranólazíni endurheimtust 73% af geislavirkninni í þvagi og 25% í hægðum.

Úthreinsun ranólazíns er skammtaháð, og minnkar með hækkuðum skammti. Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 2–3 klst. eftir gjöf í bláæð. Eftir inntöku ranólazíns er lokahelmingunartími í

jafnvægi u.þ.b. 7 klst. vegna þess að brotthvarf takmarkast af frásogunarhraða.

Umbrot: Ranólazín gengst undir hröð og víðtæk umbrot. Hjá fullorðnum, sem eru heilbrigðir og ungir að árum, má rekja u.þ.b. 13% af geislavirkni í plasma til ranólazíns eftir að tekinn er inn stakur 500 mg skammtur af [¹⁴C]-ranólazíni. Greindur hefur verið mikill fjöldi umbrotsefna hjá mönnum í plasma (47 umbrotsefni), þvagi (> 100 umbrotsefni) og hægðum (25 umbrotsefni). Fjórtán meginefnaferli hafa greinst og af þeim er O-afmetýlering og N-afalkýlering mikilvægust. Rannsóknir *in vitro* með notkun á lifrarfrymisögnum manna benda til þess að ranólazín umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, en einnig CYP2D6. Þegar notuð eru 500 mg tvisvar á dag var AUC 62% herra hjá einstaklingum sem skortir CYP2D6-virkni (með slök umbrot) en einstaklingum góða CYP2D6-umbrotahæfni (með kröftug umbrot). Samsvarandi mismunur við notkun á 1000 mg tvisvar á dag var 25%.

Sérstakir hópar

Lagt var mat á áhrif ýmissa þátta á lyfjahvörf ranólazíns í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 928 sjúklingum með hjartaöng og heilbrigðum einstaklingum.

Áhrif af kyni: Kyn hafði engin áhrif sem máli skipta í klínísku tilliti á lyfjahvarfabreytur.

Aldraðir sjúklingar: Aldur einn og sér hafði engin áhrif sem máli skipta í klínísku tilliti á lyfjahvarfabreytur. Hins vegar kann útsetning fyrir ranólazíni að aukast hjá öldruðum vegna aldursháðrar minnkunar á nýrnastarfsemi.

Líkamsþyngd: Samanborið við einstaklinga sem vega 70 kg var útsetning áætluð u.þ.b. 1,4–falt hærri hjá einstaklingum sem vega 40 kg.

Hjartabilun: Áætlað var að sjúklingar með hjartabilun í NYHA-flokki III og IV hefðu u.þ.b. 1,3–falt hærri plasmabéttni.

Skert nýrnastarfsemi: Í rannsókn þar sem metin voru áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahvörf ranólazíns var AUC ranólazíns að meðaltali 1,7– til 2–falt herra hjá einstaklingum með vægt, miðlungi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Breytileiki á AUC var mikill milli einstaklinga með skerta nýrnastarfsemi. AUC umbrotsefna jókst með minnkaðri nýrnastarfsemi. AUC eins af lyfjafræðilega virkum umbrotsefnum ranólazíns jókst 5–falt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætluð 1,2–föld aukning á útsetningu fyrir ranólazíni hjá einstaklingum með miðlungsskerðingu (kreatínínúthreinsun 40 ml/mín.). Hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 10–30 ml/mín.) var áætluð 1,3– til 1,8–föld aukning á útsetningu fyrir ranólazíni.

Áhrif skilunar á lyfjahvörf ranólazíns hafa ekki verið metin.

Skert lifrarstarfsemi: Lyfjahvörf ranólazíns hafa verið metin hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Engin áhrif sást á AUC ranólazíns þegar væg skerðing var á lifrarstarfsemi, en 1,8–föld aukning sást hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu. Lenging á QT-bili var meira áberandi hjá þessum sjúklingum.

Börn: Lyfjahvarfabreytur ranólazíns hafa ekki verið rannsakaðar hjá börnum (< 18 ára).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum, en sást hjá dýrum við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmum, voru sem hér segir: Ranólazín hafði í för með sér krampa og hækkaða dánartíðni hjá rottum og hundum þegar plasmabéttni var u.þ.b. 3–falt hærri en við notkun á þeim klíníska hámarksskammti sem lagt er til að notaður sé.

Rannsóknir á langvinnum eiturvekunum hjá rottum bentu til þess að meðferð hefði í för með sér breytingar á nýrnaheittum þegar notaðir voru örlítið stærri skammtar en raunin er hjá sjúklingum. Í tengslum við þessi áhrif sést aukin þéttni kólesteróls í plasma. Engar svipaðar breytingar hafa greinst hjá mönnum. Enga áhrifa varð vart á nýrnaheittubarkaröxulinn hjá mönnum.

Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum, þar sem notaðir voru skammtar af ranólazíni sem námu allt að 50 mg/kg/dag (150 mg/m²/dag) hjá músum og 150 mg/kg/dag (900 mg/m²/dag) hjá rottum, varð ekki vart hækkunar sem máli skiptir á nýgengi neinna æxlisgerða. Þessir skammtar jafngilda annars vegar 0,1-földum og hins vegar 0,8-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn, sem nemur 2 grömmum á grundvelli mg/m², og eru þeir hámarksskammtar sem þessar dýrategundir þola.

Hjá karlkyns og kvenkyns rottum hafði inntaka ranolazíns sem leiddi til útsetningar (AUC) sem var, í sömu röð, 3,6 eða 6,6 sinnum hærri en gert er ráð fyrir hjá mönnum engin áhrif á frjósemi.

Rannsóknir á eiturvekunum á fósturvísa og fóstur voru gerðar hjá rottum og kanínum: Engin áhrif komu fram hjá kanínufóstrum þegar mæður voru útsettar við plasmabéttni (AUC) ranolazíns sem var svipuð og gert er ráð fyrir hjá mönnum. Hjá rottum komu engin áhrif á fóstur fram þegar útsetning mæðra var 2-falt meiri (AUC) en búist er við hjá mönnum, en minnkuð fósturþyngd og minnkuð beinmyndun komu fram þegar útsetning mæðra var 7,5-falt meiri en sem ætluð er mönnum. Dauðsföll afkvæma eftir fæðingu voru ekki skráð þegar útsetning hjá mæðrum með afkvæmi á spena var 1,3-falt hærri en gert er ráð fyrir hjá mönnum, en við 3-falt meiri útsetningu voru dauðsföll eftir fæðingu skráð, samhliða vísbendingum um útskilnað ranolazíns í mjólk hjá rottum. Engar aukaverkanir á nýgotnar rottur komu fram við útsetningu sem var svipuð þeirri sem gert er ráð fyrir hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hjálparefni í öllum ranólazín forðatöflum:

Karnaubavax

Hýprómellósi

Magnesíumsterat

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölliða (1:1)

Örkristallaður sellulósi

Natríumhýdroxíð

Títantvíoxíð

Aukaleg hjálparefni í 375 mg töflu:

Makrógól

Pólýsorbit 80

Blár #2/indigókarmín állitur (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkningu 5 ár

Lyfjaglassi 4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/álþynnupakkningar með 15 eða 20 töflum í hverju þynnuspjaldi. Hver askja inniheldur 2, 3 eða 5 þynnuspjöld (30, 60 eða 100 töflur) eða eitt HDPE-lyfjaglas með 60 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/462/001 60 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/002 60 töflur í lyfjaglas
EU/1/08/462/007 30 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/008 100 töflur í þynnupakkningu

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. júlí 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. mars 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Ranexa 500 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 500 mg af ranólazíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Ljósappelsínugul, sporöskjulaga tafla merkt með 500 öðru megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ranexa er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum til að meðhöndla einkenni hjá sjúklingum með hjartaöng í jafnvægi sem hafa ekki svarað meðferð nægilega vel eða þola ekki lyfin sem notuð eru sem fyrsti valkostur (first-line) við hjartaöng (t.d. betablokka og/eða kalsíumblokka).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ranexa fæst sem 375 mg, 500 mg og 750 mg forðatöflur.

Fullorðnir: Ráðlagður upphafsskammtur af Ranexa er 375 mg tvisvar á dag. Eftir 2–4 vikur ber að títra skammtinn í 500 mg tvisvar á dag og síðan, eftir svörum sjúklings, að títra hann áfram í ráðlagðan hámarksskammt sem nemur 750 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.1).

Ef sjúklingur fær meðferðartengdar aukaverkanir (t.d. sundl, ógleði eða uppköst) kann að vera nauðsynlegt að títra Ranexa niður í 500 mg eða 375 mg tvisvar á dag. Ef einkenni hjaðna ekki eftir að skammtur hefur verið minnkaður skal hætta meðferð.

Samtímis meðferð með CYP3A4- og P-gp-hemlum (P-glýkóprótein-hemlum): Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum (t.d. diltíazemi, flúkónazóli, erýtrómýcíni) eða P-gp-hemlum (t.d. verapamíli, ciklósporíni) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Ekki má gefa öfluga CYP3A4-hemla samtímis lyfinu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Skert nýrnastarfsemi: Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30–80 ml/mín.) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2). Ekki má nota Ranexa fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi: Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki má nota Ranexa handa sjúklingum með miðlungi eða alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Aldraðir: Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Útsetning

fyrir ranólazíni gæti aukist hjá öldruðum vegna aldurstengdrar minnkunar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Tíðni aukaverkana var hærri hjá öldruðum (sjá kafla 4.8).

Lág líkamsþyngd: Tíðni aukaverkana var hærri hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg). Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Hjartabilun: Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með miðlungsalvarlega til alvarlega hjartabilun (NYHA-flokkur III–IV) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ranexa hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Kyngja ber Ranexa töflunum heilum og hvorki skal mylja þær, brjóta né tyggja. Taka má þær með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Miðlungi eða alvarlega skert lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Samtímis gjöf öflugra CYP3A4-hemla (t.d. ítrakónazóls, ketókónazóls, voríkónazóls, pósakónazóls, HIV-próteasahemla, klaritrómýcíns, telitrómýcíns, nefazódóns) (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samtímis gjöf lyfja við hjartsláttartruflunum úr flokki Ia (t.d. kinidíns) eða flokki III (t.d. dófetilíðs, sotalóls) að undanskildu amíódaróni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við ávísun eða upptítrun ranólazíns hjá sjúklingum þar sem búist er við aukinni útsetningu:

- Samtímis gjöf miðlungsöflugra CYP3A4-hemla (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Samtímis gjöf P-gp-hemla (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Vægt skert lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- Vægt til miðlungi skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $30\text{--}80$ ml/mín.) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Aldraðir (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Sjúklingar með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Sjúklingar með miðlungsalvarlega til alvarlega hjartabilun (NYHA-flokkur III–IV) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Búast má við að útsetning aukist enn frekar, þegar fleiri en einn af ofangreindum liðum er til staðar. Líklegt er að skammtaháðar aukaverkanir komi fram. Ef Ranexa er notað handa sjúklingum með nokkra af framangreindum þáttum samtímis ber að hafa títt eftirlit með aukaverkunum, minnka skammtinn og hætta meðferð ef þurfa þykir.

Hætta á aukinni útsetningu sem leiðir til aukaverkana hjá framangreindum undirhópum er hærri hjá sjúklingum sem skortir CYP2D6-virkni (með slök umbrot) en sjúklingum með góða CYP2D6-umbrotahæfni (með kröftug umbrot) (sjá kafla 5.2). Framangreind varnaðarorð miðast við hættuna hjá sjúklingi með slök CYP2D6-umbrot og jafnframt er nauðsynlegt að hafa þau í huga þegar CYP2D6-ástand er ekki þekkt. Minni þörf er á varnaðarorðum hjá sjúklingum með víðtæk CYP2D6-umbrot. Ef skorið hefur verið úr um CYP2D6-ástand sjúklings (t.d. með erfðagreiningu) eða vitað er fyrirfram að umbrotin séu öflug, má nota Ranexa með varúð þótt viðkomandi sjúklingar eigi við nokkra af framangreindum áhættuþáttum að stríða.

Lenging á QT-bili: Ranólazín hamlar I_{K_r} og lengir QTc-bilið með skammtaháðum hætti. Samkvæmt

Þýðisgreiningu á sameinuðum rannsóknaniðurstöðum frá sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum var áætluð hallatala plasmabéttni–QTc sambandsins 2,4 msek á hver 1000 ng/ml, sem jafngildir u.þ.b. 2 til 7 msek aukningu á plasmabétt nibili ranólazíns í skammtum frá 500 til 1000 mg tvisvar á dag. Því skal gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um ættgengt heilkenni lengds QT-bils eða sögu um slíkt í fjölskyldu sinni, sjúklingum þar sem vitað er um áunna lengingu á QT-bili og sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem hafa áhrif á QTc-bilið (sjá einnig kafla 4.5).

Lyfjamilliverkanir: Búist er við að samhliða gjöf CYP3A4-örva leiði til þess að lyfið verki ekki sem skyldi. Ekki skal nota Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með CYP3A4-örvum (t.d. rífampicín, fenýtóín, fenóbarbital, karbamazepín, Jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi: Nýrnastarfsemi minnkar með aldrinum og því er mikilvægt að athuga nýrnastarfsemi með reglulegu millibili meðan á meðferð með ranólazíni stendur (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Natríum: Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri forðatöflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á ranólazín

CYP3A4- eða P-gp-hemlar: Ranólazín er hvarfefni cýtókróms CYP3A4. CYP3A4-hemlar auka plasmabéttni ranólazíns. Líkur á skammtaháðum aukaverkunum (t.d. ógleði, sundli) geta einnig aukist með aukinni plasmabéttni. Samtímis meðferð með 200 mg af ketókónazóli tvisvar á dag jók AUC ranólazíns 3,0– til 3,9–falt meðan á meðferð með ranólazíni stóð. Ekki má gefa ranólazín samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ítrakónazóli, ketókónazóli, voríkónazóli, pósakónazóli, HIV-próteasahemlum, klaritrómýcín, telitrómýcín, nefazódóni) (sjá kafla 4.3). Greipaldinsafi er einnig öflugur CYP3A4-hemill.

Diltíazem (180 til 360 mg einu sinni á dag), miðlungsöflugur CYP3A4 hemill, veldur 1,5– til 2,4–faldri skammtaháðri aukningu á meðalbéttni ranólazíns í jafnvægi. Mælt er með að gætt sé varúðar við skammtatítrun Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með diltíazemi og öðrum miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum (t.d. erýtrómýcín, flúkónazóli). Nauðsynlegt kann að vera að títra skammtinn af Ranexa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ranolazín er hvarfefni fyrir P-gp. P-gp-hemlar (t.d. ciklósporín, verapamíl) auka plasmagildi ranólazíns. Verapamíl (120 mg þrisvar á dag) eykur béttni ranólazíns í jafnvægi 2,2–falt. Mælt er með að gætt sé varúðar við skammtatítrun Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með P-gp-hemlum. Nauðsynlegt kann að vera að títra niður skammtinn af Ranexa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

CYP3A4-örvar: Rífampicín (600 mg einu sinni á dag) minnkar béttni ranólazíns í jafnvægi um u.þ.b. 95%. Forðast skal að hefja meðferð með Ranexa meðan verið er að gefa CYP3A4-örva (t.d. rífampicín, fenýtóín, fenóbarbital, karbamazepín, Jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.4).

CYP2D6-hemlar: Ranólazín umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP2D6; því geta hemlar gegn þessu ensími aukið plasmabéttni ranólazíns. Þegar gefinn var 20 mg skammtur einu sinni á dag af hinum öflugum CYP2D6-hemli paroxetíni ásamt 1000 mg af ranólazíni tvisvar á dag jókst plasmabéttni ranólazíns í jafnvægi að meðaltali 1,2–falt. Ekki er þörf á að aðlaga skammtinn. Þegar notaður er 500 mg skammtur tvisvar á dag gæti samhliða gjöf öflugs CYP2D6-hemils haft í för með sér u.þ.b. 62% aukningu á AUC ranólazíns.

Áhrif ranólazíns á önnur lyf

Ranolazín er miðlungsöflugur til öflugur P-gp-hemill og vægur CYP3A4-hemill og gæti því aukið plasmabéttni hvarfefna P-gp eða CYP3A4. Dreifing um vefi á lyfjum sem flutt eru af P-gp gæti aukist.

Skammtaaðlögun næmra hvarfefna CYP3A4 (t.d. simvastatíns, lóvastatíns) og hvarfefna CYP3A4 með þröngt lækningalegt bil (t.d. ciklósporíns, takrólímus, sírólímus, everólímus) getur verið nauðsynleg þar sem Ranexa getur aukið þéttni þessara lyfja í plasma.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að ranólazín sé vægur CYP2D6-hemill. Ranexa 750 mg tvisvar á dag jók þéttni metóprólóls í plasma 1,8 falt. Útsetning fyrir metóprólóli eða öðrum CYP2D6-hvarfefnum (t.d. própafenóni og flekaíníði eða í minna mæli þríhringja þunglyndislyfjum og geðrofslyfjum) gæti því aukist meðan Ranexa er gefið samhliða og þurft gæti að nota lægri skammta af þessum lyfjum.

Ekki hefur verið metin hömlunargeta gegn CYP2B6. Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliða gjöf með CYP2B6-hvarfefnum (t.d. búprópíóni, efavírenzi, cýklófosfamíði).

Digoxín: Greint hefur verið frá 1,5-faldri meðaltalsaukningu á plasmabéttni digoxíns þegar Ranexa og digoxín eru gefin samhliða. Því ber að fylgjast með digoxíngildum eftir að meðferð með Ranexa er hafin og henni er hætt.

Simvastatín: Umbrot og úthreinsun simvastatíns velta í afar miklum mæli á CYP3A4. Ranexa 1000 mg tvisvar á dag u.þ.b. tvöfaldaði plasmabéttni simvastatín-laktóns og simvastatínsýru. Rákvöðvalýsa hefur verið tengd háum skömmtum af simvastatíni og rákvöðvalýsutilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið Ranexa og simvastatín eftir að lyfið kom á markað. Takmarka skal skammtinn af simvastatíni við 20 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem taka Ranexa í hvaða skammti sem er.

Atorvastatín: Ranexa 1000 mg tvisvar á dag jók C_{max} fyrir atorvastatín 80 mg einu sinni á dag 1,4-falt og AUC 1,3-falt og breytti C_{max} og AUC fyrir umbrotsefni atorvastatíns um innan við 35%. Íhuga má takmörkun skammta atorvastatíns og viðeigandi klínískt eftirlit þegar Ranexa er tekið.

Íhuga má takmörkun skammta annarra statína sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. lóvastatíns) þegar Ranexa er tekið.

Takrólímus, ciklósporín, sírólímus, everólímus: Aukin þéttni takrólímus, hvarfefnis CYP3A4, hefur komið fram í plasma hjá sjúklingum eftir gjöf ranólazíns. Mælt er með eftirliti með þéttni takrólímus í blóði við samhliða gjöf Ranexa og takrólímus og að skammtar af takrólímusi séu aðlagðir samkvæmt henni. Þetta er einnig ráðlagt fyrir önnur hvarfefni CYP3A4 sem hafa þröngt lækningalegt bil (t.d. ciklósporín, sírólímus, everólímus).

Lyf sem flutt eru af flutningspróteinum-2 fyrir lífrænar katjónir (OCT2): Útsetning fyrir metformíni í plasma (1000 mg tvisvar á dag) 1,4 til 1,8-faldaðist hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 við gjöf samhliða annars vegar Ranexa 500 mg og hins vegar 1000 mg tvisvar á dag. Útsetning fyrir önnur hvarfefni OCT2, þ.m.t. en takmarkast ekki við pindólól og vareniclín, geta orðið fyrir sambærilegum áhrifum.

Fræðileg hættu er á að samtímis meðferð með ranólazíni og öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið geti framkallað lyfjamilliverkun og aukið hugsanlega hættu á taktruflunum í sleglum. Dæmi um slík lyf eru m.a. tiltekin andhistamín (t.d. terfenadín, astemizól, mízólastín), tiltekin lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. kínidín, dísópyramíð, prókaínamíð), erýtrómýcín og þríhringja þunglyndislyf (t.d. ímípramín, doxepín, amitríptýlín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga: Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ranolazíns hjá konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir sýndu eitruverkanir á fósturvísu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ranexa ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf: Ekki er vitað hvort ranólazín skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum hafa sýnt útskilnað ranolazíns í móðurmjólk (sjá nánari upplýsingar í

kafla 5.3). Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinga. Ranexa ætti ekki að nota meðan barn er haft á brjósti.

Frjósemi: Rannsóknir á æxlun hjá dýrum bentu ekki til neinna aukaverkana á frjósemi (sjá kafla 5.3). Áhrif ranólazíns á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Ranexa á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ranexa gæti valdið sundli, óskýrri sjón, tvísýni, ruglástandi, óeðlilegri samhæfingu hreyfinga og ofskynjunum (sjá kafla 4.8) og gæti þannig haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá Ranexa eru venjulega vægar til miðlungsalvarlegar og koma oft fram innan fyrstu tveggja vikna meðferðar. Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir í III. stigs klíniska þróunarferlinu, sem náði til alls 1.030 sjúklinga með langvinna hjartaöng sem hlutu meðferð með Ranexa.

Þær aukaverkanir sem talið var að tengdust meðferð að minnsta kosti hugsanlega eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum og heildartíðni. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: lysterleysi, minnkuð matarlyst, vessaþurrð.

Mjög sjaldgæfar: blóðnatríumlækkun.

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: kvíði, svefnleysi, ruglástand, ofskynjanir.

Mjög sjaldgæfar: vistarfirring.

Taugakerfi

Algengar: sundl, höfuðverkir.

Sjaldgæfar: deyfð, yfirlið, skert húðskyn, svefnhöfði, skjálfti, líkamsstöðutengt sundl, náladofi.

Mjög sjaldgæfar: minnisleysi, skert meðvitund, meðvitundarleysi, óeðlileg samhæfing hreyfinga, truflanir á göngulagi, lyktarglöp.

Ekki vitað: myoclonus.

Augu

Sjaldgæfar: óskýr sjón, sjóntruflun, tvísýni.

Eyru og vöfundarhús

Sjaldgæfar: svimi, eyrnasuð.

Mjög sjaldgæfar: skert heyrn.

Æðar

Sjaldgæfar: hitakóf, lágþrýstingur.

Mjög sjaldgæfar: Kuldi í útlimum, réttstöðuþrýstingsfall.

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Sjaldgæfar: mæði, hósti, blóðnasir.

Mjög sjaldgæfar: þrengsli í kverkum.

Meltingarfæri

Algengar: hægðatregða, uppköst, ógleði.

Sjaldgæfar: kviðverkir, munnþurrkur, meltingartruflun, uppþemba, óþægindi í maga.

Mjög sjaldgæfar: brisbólga, skeifugarnarbólga með sáramyndun, skert tilfinning í munni.

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: kláði, ofsvitnun.

Mjög sjaldgæfar: ofsabjúgur, ofnæmishúðbólga, ofsakláði, kaldsviti, útbrot.

Stoðkerfi og stoðvefur

Sjaldgæfar: útlímaverkir, vöðvakrampar, þroti í liðum, máttleysi í vöðvum.

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: þvagtrekja, blóð í þvagi, litað þvag.

Mjög sjaldgæfar: bráð nýrnabilun, þvagteppa.

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög sjaldgæfar: stinningartruflanir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: þróttleysi.

Sjaldgæfar: þreyta, bjúgur í útvefjum.

Rannsóknaniðurstöður

Sjaldgæfar: aukið kreatínín í blóði, aukið þvagefni í blóði, lengt leiðrétt QT-bil (QTc), fjölgun blóðflagna eða hvítra blóðkorna, minnkuð líkamsþyngd.

Mjög sjaldgæfar: hækkuð lifrarensmagildi.

Aukaverkanamynstur var í meginráttum svipað í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni. Í þessari langtímarannsókn var einnig greint frá bráðri nýrnabilun með tíðni innan við 1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og hjá sjúklingum sem fengu ranólazín. Mat á sjúklingum, sem talist geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir þegar þeir eru meðhöndlaðir með öðrum lyfjum gegn hjartaöng, t.d. sjúklingum með sykursýki, hjartabilun í flokki I og II eða teppusjúkdóm í loftvegum, staðfesti að þessum sjúkdómum fylgdi ekki það mikil aukning á tíðni aukaverkana að máli teldist skipta í klínísku tilliti.

Aukin tíðni aukaverkana kom fram hjá sjúklingum sem fengu ranólazín í RIVER-PCI rannsókninni (sjá kafla 5.1) þar sem sjúklingum með ófullnægjandi enduræðun (e. revascularization) eftir kransæðavíkkun var gefið ranólazín allt að 1000 mg tvisvar á dag eða lyfleysu í u.þ.b. 70 vikur. Í þessari rannsókn var hærri tíðni tilkynninga um hjartabilun í ranólazín-hópnum (2,2% samanborið við 1,0% í lyfleysuhópnum). Auk þess var skammvinn heilablóðþurrð tíðari hjá sjúklingum sem fengu ranólazín 1000 mg tvisvar á dag samanborið við lyfleysu (1,0% samanborið við 0,2%); hins vegar var tíðni slags svipuð milli meðferðarhópa (1,7% fyrir ranólazín samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu).

Aldraðir, skert nýrnastarfsemi og lág líkamsþyngd: Almennt séð voru aukaverkanir algengari hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; hins vegar voru tegundir aukaverkana svipaðar hjá þessum undirhópum og þær sem sástu hjá hópnum almennt. Af þeim aukaverkunum sem oftast var tilkynnt um komu eftirfarandi oftast fram við notkun á Ranexa (lyfleysuleiðrétt tíðni) hjá öldruðum (≥ 75 ára gömlum) en yngri sjúklingum (< 75 ára gömlum): hægðatregða (8% á móti 5%), ógleði (6% á móti 3%), lágþrýstingur (5% á móti 1%) og uppköst (4% á móti 1%).

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 –80 ml/mín.) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín.) voru þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og lyfleysuleiðrétt tíðni þeirra m.a.: hægðatregða (8% á móti 4%), sundl (7% á móti 5%) og ógleði (4% á móti 2%).

Almennt voru tegund og tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg) svipuð og hjá sjúklingum með hærri líkamsþyngd (> 60 kg); hins vegar var lyfleysuleiðrétt tíðni eftirfarandi algengra aukaverkana hærri hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd en þyngri

sjúklingum: ógleði (14% á móti 2%), uppköst (6% á móti 1%) og lágþrýstingur (4% á móti 2%).

Rannsóknaniðurstöður: Sést hafa smávægilegar hækkanir, sem ekki hafa klíníska þýðingu og geta gengið tilbaka, á kreatíníngildum í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Ranexa. Engar eitruverkanir á nýru tengdust þessum niðurstöðum. Rannsókn á nýrnastarfsemi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi minnkun á kreatínínúthreinsun án þess að breyting yrði á gaultsínunarhraða, en það samræmist hömlun á nýrnaþípluseytingu kreatíníns.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Í rannsókn sem gerð var til að kanna hvernig sjúklingar með hjartaöng þoldu að taka inn stóra skammta jókst tíðni sundls, ógleði og uppkasta á skammtaháðan hátt. Í viðbót við þessar aukaverkanir varð vart við tvísýni, deyfð og yfirlið í rannsókn á ofskömmtnun í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í tilviki um ofskömmtnun ber að fylgjast náið með sjúklingnum og veita einkenna- og stuðningsmeðferð.

Um það bil 62% af ranólazíni bindast plasmapróteinum og því er ólíklegt að fullkomlega takist að hreinsa lyfið brott með blóðskilun.

Eftir reynslu eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um viljandi ofskömmtnun Ranexa eitt sér eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum með banvænum árangri.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur hjartasjúkdómalyf, ATC flokkur: C01EB18

Verkunarháttur: Verkunarháttur ranólazíns er að mestu leyti óþekktur. Ranólazín kann að hafa einhver áhrif gegn hjartaöng með því að hefta síðbúna natriúmstrauminn í hjartafrumum. Þannig dregur úr uppsöfnun á natriúm inni í frumunum og fyrir vikið minnkar þar ofhleðsla af kalsíum. Með þeirri verkun sinni að minnka síðbúna natriúmstrauminn er ranólazín talið draga úr slíku jónaójafnvægi inni í frumunum meðan á blóðþurrð stendur. Þegar dregur á þennan hátt úr ofhleðslu af kalsíum inni í frumunum er gert ráð fyrir að slökun hjartavöðvans verði betri og þannig minnki stífni vinstri slegils í þanbili. Klínískar vísbendingar um að ranólazín hefti síðbúna natriúmstrauminn grundvallast á marktækri styttingu á QTc-bilinu og betri slökun í þanbili í opinni rannsókn á 5 sjúklingum með heilkenni lengds QT-bils (LQT3 með SCN5A ΔKPQ stökkbreytingu á erfðavísi).

Þessi áhrif eru ekki háð breytingum á hjartsláttartíðni, blóðþrýstingi eða æðavíkkun.

Lyfhrif

Áhrif á blóðrásina: Fram kom óveruleg lækkun á meðalhjartsláttartíðni (< 2 slög á mínútu) og meðalblóðþrýstingi í slagbili (< 3 mm Hg) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ranólazíni, annað hvort einu sér eða samhliða öðrum lyfjum gegn hjartaöng í samanburðarrannsóknum.

Áhrif á hjartalínurit: Vart hefur orðið við skammta- og plasmabéttnitengdar lengingar á QTc-bili (u.þ.b. 6 msek þegar notuð eru 1000 mg tvisvar á dag), minnkanir á sveifluvidd T-bylgna og í sumum tilvikum hók í T-bylgjurnar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Ranexa. Þessi áhrif ranólazíns á yfirborðshjartalínurit eru talin stafa af hömlun á hraðleiðréttandi kalíumstraumnum, sem lengir

hrifspennu í sleglum, og hömlun á síðbúna natriúmstraumnum, sem styttr hrifspennu í sleglum. Þýðisgreining á sameinuðum upplýsingum frá 1.308 sjúklingum og heilbrigðum sjálfbóðaliðum leiddi í ljós 2,4 msek meðallengingu á QTc-bili frá grunnildi á hver 1000 ng/ml af plasmabéttni ranólazíns. Þetta gildi samræmist upplýsingum úr klínískum meginrannsóknnum, þar sem meðalbreyting frá grunnildi á QTcF (Fridericia-leiðréttu) eftir 500 og 750 mg skammta tvisvar á dag var annars vegar 1,9 og hins vegar 4,9 msek. Hallatalan er hærri hjá sjúklingum með klínískt marktæka skerðingu á lifrarstarfsemi.

Í stórrí langtímarannsókn á áhrifum lyfsins (MERLIN-TIMI 36) hjá 6.560 sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm (ACS) sem einkenndist af hvíkul hjartaöng eða hjartadrepí án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) var enginn mismunur milli Ranexa og lyfleysu á hættu á dauðsföllum af öllum orsökum (hlutfallsleg hættu ranólazíns:lyfleysu 0,99), skyndilegur hjartadauði (hlutfallsleg hættu ranólazíns:lyfleysu 0,87) eða tíðni skráðra hjartsláttartruflana með einkennum (3,0% á móti 3,1%).

Með 7 daga Holter-vöktun í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni varð ekki vart áhrifa sem stuðla að hjartsláttartruflunum hjá 3.162 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Ranexa. Tíðni hjartsláttartruflana var marktækt lægri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Ranexa (80%) en lyfleysu (87%), þ.m.t. sleglahraðsláttar ≥ 8 slög (5% á móti 8%).

Klínísk verkun og öryggi: Í klínískum rannsóknnum hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Ranexa í meðferð sjúklinga með langvinna hjartaöng, annað hvort eins sér eða þegar ekki náðist ákjósanlegasta verkun með öðrum lyfjum gegn hjartaöng.

Í meginrannsókninni, CARISA, var Ranexa bætt við meðferð með 50 mg af atenólóli einu sinni á dag, 5 mg af amlóðipíní einu sinni á dag eða 180 mg af diltíazemi einu sinni á dag. Átta hundruð tuttugu og þremur sjúklingum (23% konur) var slembiraðað í 12 vikna meðferð með 750 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu. Báðir skammtarnir sem rannsakaðir voru af Ranexa reyndust verka betur en lyfleysa til lengingar áreynslutíma við lágstyrk eftir 12 vikur þegar lyfið var notað sem viðbótarmeðferð. Hins vegar var enginn mismunur milli skammtanna tveggja á áreynsluþoli (24 sekúndur samanborið við lyfleysu; $p \leq 0,03$).

Ranexa leiddi til marktækrar fækkunar kasta af hjartaöng á viku og neyslu á skammvirku nítróglýseríni samanborið við lyfleysu. Ekki myndaðist þol gegn ranólazíni meðan á meðferð stóð og ekki varð vart við að köstum af hjartaöng fjölgaði í kjölfar þess að snögglega væri hætt að nota lyfið. Lenging á áreynslutíma hjá konum var u.þ.b. 33% af lengingunni hjá körlum þegar notaður var 1000 mg skammtur tvisvar á dag. Hins vegar reyndist draga sambærilega úr tíðni kasta af hjartaöng og neyslu á nítróglýseríni hjá konum og körlum. Þar sem aukaverkanir hafa reynst skammtaháðar og svipuð verkun hefur fengist af 750 og 1000 mg tvisvar á dag, er mælt með að hámarksskammtur sé 750 mg tvisvar á dag.

Í annarri rannsókn, ERICA, var Ranexa bætt við meðferð með 10 mg af amlóðipíní einu sinni á dag (hámarksskammtur skv. markaðsleyfi). Fimm hundruð sextíu og fimm sjúklingum var slembiraðað til að fá 500 mg upphafsskammt af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu í 1 viku, og í kjölfarið 6 vikna meðferð með 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu, til viðbótar við samtímis meðferð með 10 mg af amlóðipíní einu sinni á dag. Þar að auki fengu 45% af rannsóknarþýðinu einnig langvirk nítröt. Ranexa leiddi til marktækrar fækkunar kasta af hjartaöng á viku ($p = 0,028$) og minnkunar á neyslu á skammvirku nítróglýseríni ($p = 0,014$) samanborið við lyfleysu. Bæði meðalfjöldi kasta af hjartaöng og notaðra nítróglýseríntaflna minnkaði um u.þ.b. 1 á viku.

Í helstu rannsókninni til að finna rétta skammtinn, MARISA, var ranólazín notað sem einlyfjameðferð. Eitt hundruð níutíu og einum sjúklingi var slembiraðað í meðferð með 500 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1500 mg af Ranexa tvisvar á dag og samsvarandi lyfleysu, hvert um sig í 1 viku með víxlun. Ranexa reyndist hafa marktæka yfirburði miðað við lyfleysu hvað varðar lengingu á áreynslutíma, tíma fram að hjartaöng, tíma fram að 1 mm ST-lækkun við notkun allra skammta sem rannsakaðir voru og fram komu tengsl milli skammts og svörunar. Lenging áreynsluþols var tölfraðilega marktæk samanborið við lyfleysu við notkun allra skammtanna þriggja af ranólazíni, og var á bilinu 24 sekúndur þegar notuð voru 500 mg tvisvar á dag til 46 sekúndur þegar notuð voru

1500 mg tvisvar á dag, sem gefur til kynna skammtaháða svörun.

Í þessari rannsókn var áreynsluþol lengst hjá hópnum sem fékk 1500 mg; hins vegar jukust aukaverkanir úr öllu hlutfalli og 1500 mg skammturinn var ekki rannsakaður frekar.

Í stórrí langtímarannsókn á áhrifum lyfsins (MERLIN-TIMI 36) hjá 6.560 sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm (ACS) sem einkenndist af hvíkul hjartaöng / hjartaðrepi án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) var enginn mismunur milli Ranexa og lyfleysu á hættu á dauðsföllum af öllum orsökum (hlutfallsleg hættu ranólazín:lyfleysa 0,99), skyndidauða af völdum hjartaáfalls (hlutfallsleg hættu ranólazín:lyfleysa 0,87) eða tíðni skráðra hjartsláttartruflana með einkennum (3,0% á móti 3,1%) milli Ranexa og lyfleysu þegar þeim var bætt við hefðbundna lyfjameðferð (þ.m.t. betablokka, kalsíumgangaloka, nítrot, blóðflöguhemjandi lyf, blóðfitulækkandi lyf og ACE-hemla). Um það bil helmingur sjúklinga í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni var með sögu um hjartaöng. Niðurstöður sýndu að áreynsluþol var 31 sekúndu lengra hjá sjúklingum sem fengu ranólazín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p = 0,002$). Seattle spurningalistinn um hjartaöng (Seattle Angina Questionnaire) leiddi í ljós marktæk áhrif á ýmis mæligildi, þ.m.t. fjölda hjartaangartilvika ($p < 0,001$), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysumeðferð.

Einungis lítill hluti af þátttakendum í klínískum samanburðarrannsóknum tilheyrði ekki hvíta kynstofninum; því er ekki unnt að draga neinar ályktanir um verkun og öryggi hjá fólki sem ekki tilheyrir þeim kynstofni.

Í 3. fasa tvíblindri, áfalladrifinni (e. event-driven) rannsókn með samanburði við lyfleysu (RIVER-PCI) á 2604 sjúklingum á aldrinum ≥ 18 ára með sögu um áreynsluhjartaöng og ófullnægjandi enduræðun (e. revascularization) eftir kransæðavíkkun voru sjúklingar látnir aðlagast skömmtum upp í 1000 mg tvisvar á dag (skammtur ekki samþykktur í nógildandi samantekt á eiginleikum lyfsins). Enginn marktækur munur kom fram á samsettum aðalendapunkti (tíma fram að fyrsta tilfelli enduræðunar vegna blóðþurrðar eða fyrsta tilfelli sjúkrahúsvistunar vegna blóðþurrðar án enduræðunar) hjá ranólazín-hópnum (26,2%) samanborið við lyfleysuhópinn (28,3%), áhættuhlutfall 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Hættan á dauða af hvaða orsök sem er, dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða á alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (e. major adverse cardiovascular events (MACE)) og sjúkrahúsvist vegna hjartabilunar var svipuð milli meðferðarhópa í heildarþýðinu; hins vegar var oftast greint frá MACE-tilvikum hjá sjúklingum ≥ 75 ára sem fengu ranólazín samanborið við lyfleysu (17,0% á móti 11,3%, í sömu röð); auk þess fjölgaði dauðsföllum af hvaða orsök sem er hjá sjúklingum ≥ 75 ára (9,2% samanborið við 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir að Ranexa er tekið inn kemur hámarksþéttni í plasma ($C_{\max}$) yfirleitt fram eftir 2 til 6 klst. Jafnvægi næst venjulega innan þriggja daga þegar skammtur er tekinn tvisvar á dag.

Frásög: Meðaltal heildaraðgengis ranólazíns þegar teknar voru inn hraðlosandi ranólazín töflur var á bilinu 35–50%, og breytileiki milli einstaklinga var þá mikill. Útsetning fyrir Ranexa eykst meira en í hlutfalli við skammt. Þegar skammtur var aukinn úr 500 mg í 1000 mg tvisvar á dag varð 2,5- til 3-föld aukning á AUC í jafnvægi. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var $C_{\max}$ í jafnvægi að meðaltali u.þ.b. 1770 (SD 1040) ng/ml og AUC_{0-12} í jafnvægi var að meðaltali 13.700 (SD 8290) ng x klst/ml, eftir að gefinn var 500 mg skammtur tvisvar á dag. Matur hefur ekki áhrif á hversu hratt og í hve miklum mæli ranólazín frásogast.

Dreifing: Um það bil 62% af ranólazíni bindast við plasmaprótein, einkum alfa-1-sýru glýkóprótein og veikt við albúmín. Meðaldreifingarrúmmál í jafnvægi (V_{ss}) er u.þ.b. 180 l.

Brotthvarf: Ranólazín hverfur aðallega brott með umbroti. Innan við 5% af skammtinum skiljast út óbreytt í þvagi og hægðum. Eftir að heilbrigðir einstaklingar tóku inn stakan 500 mg skammt af [^{14}C]-ranólazíni endurheimtust 73% af geislavirkninni í þvagi og 25% í hægðum.

Úthreinsun ranólazíns er skammtaháð, og minnkar með hækkuðum skammti. Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 2–3 klst. eftir gjöf í bláæð. Eftir inntöku ranólazíns er lokahelmingunartími í

jafnvægi u.þ.b. 7 klst. vegna þess að brotthvarf takmarkast af frásogunarhraða.

Umbrot: Ranólazín gengst undir hröð og víðtæk umbrot. Hjá fullorðnum, sem eru heilbrigðir og ungir að árum, má rekja u.þ.b. 13% af geislavirkni í plasma til ranólazíns eftir að tekinn er inn stakur 500 mg skammtur af [¹⁴C]-ranólazíni. Greindur hefur verið mikill fjöldi umbrotsefna hjá mönnum í plasma (47 umbrotsefni), þvagi (> 100 umbrotsefni) og hægðum (25 umbrotsefni). Fjórtán meginefnaferli hafa greinst og af þeim er O-afmetýlering og N-afalkýlering mikilvægust. Rannsóknir *in vitro* með notkun á lifrarfrymisögnum manna benda til þess að ranólazín umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, en einnig CYP2D6. Þegar notuð eru 500 mg tvisvar á dag var AUC 62% herra hjá einstaklingum sem skortir CYP2D6-virkni (með slök umbrot) en einstaklingum góða CYP2D6-umbrotahæfni (með kröftug umbrot). Samsvarandi mismunur við notkun á 1000 mg tvisvar á dag var 25%.

Sérstakir hópar

Lagt var mat á áhrif ýmissa þátta á lyfjahvörf ranólazíns í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 928 sjúklingum með hjartaöng og heilbrigðum einstaklingum.

Áhrif af kyni: Kyn hafði engin áhrif sem máli skipta í klínísku tilliti á lyfjahvarfabreytur.

Aldraðir sjúklingar: Aldur einn og sér hafði engin áhrif sem máli skipta í klínísku tilliti á lyfjahvarfabreytur. Hins vegar kann útsetning fyrir ranólazíni að aukast hjá öldruðum vegna aldursháðrar minnkunar á nýrnastarfsemi.

Líkamsþyngd: Samanborið við einstaklinga sem vega 70 kg var útsetning áætluð u.þ.b. 1,4–falt hærri hjá einstaklingum sem vega 40 kg.

Hjartabilun: Áætlað var að sjúklingar með hjartabilun í NYHA-flokki III og IV hefðu u.þ.b. 1,3–falt hærri plasmabéttni.

Skert nýrnastarfsemi: Í rannsókn þar sem metin voru áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahvörf ranólazíns var AUC ranólazíns að meðaltali 1,7– til 2–falt herra hjá einstaklingum með vægt, miðlungi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Breytileiki á AUC var mikill milli einstaklinga með skerta nýrnastarfsemi. AUC umbrotsefna jókst með minnkaðri nýrnastarfsemi. AUC eins af lyfjafræðilega virkum umbrotsefnum ranólazíns jókst 5–falt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætluð 1,2–föld aukning á útsetningu fyrir ranólazíni hjá einstaklingum með miðlungsskerðingu (kreatínínúthreinsun 40 ml/mín.). Hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 10–30 ml/mín.) var áætluð 1,3– til 1,8–föld aukning á útsetningu fyrir ranólazíni.

Áhrif skilunar á lyfjahvörf ranólazíns hafa ekki verið metin.

Skert lifrarstarfsemi: Lyfjahvörf ranólazíns hafa verið metin hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Engin áhrif sást á AUC ranólazíns þegar væg skerðing var á lifrarstarfsemi, en 1,8–föld aukning sást hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu. Lenging á QT-bili var meira áberandi hjá þessum sjúklingum.

Börn: Lyfjahvarfabreytur ranólazíns hafa ekki verið rannsakaðar hjá börnum (< 18 ára).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum, en sást hjá dýrum við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmtum, voru sem hér segir: Ranólazín hafði í för með sér krampa og hækkaða dánartíðni hjá rottum og hundum þegar plasmabéttni var u.þ.b. 3–falt hærri en við notkun á þeim klínísku hámarksskammti sem lagt er til að notaður sé.

Rannsóknir á langvinnum eiturvekunum hjá rottum bentu til þess að meðferð hefði í för með sér breytingar á nýrnaheittum þegar notaðir voru örlítið stærri skammtar en raunin er hjá sjúklingum. Í tengslum við þessi áhrif sést aukin þéttni kólesteróls í plasma. Engar svipaðar breytingar hafa greinst hjá mönnum. Engra áhrifa varð vart á nýrnaheittubarkaröxulinn hjá mönnum.

Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum, þar sem notaðir voru skammtar af ranólazíni sem námu allt að 50 mg/kg/dag (150 mg/m²/dag) hjá músum og 150 mg/kg/dag (900 mg/m²/dag) hjá rottum, varð ekki vart hækkunar sem máli skiptir á nýgengi neinna æxlisgerða. Þessir skammtar jafngilda annars vegar 0,1-földum og hins vegar 0,8-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn, sem nemur 2 grömmum á grundvelli mg/m², og eru þeir hámarksskammtar sem þessar dýrategundir þola.

Hjá karlkyns og kvenkyns rottum hafði inntaka ranolazíns sem leiddi til útsetningar (AUC) sem var, í sömu röð, 3,6 eða 6,6 sinnum hærri en gert er ráð fyrir hjá mönnum engin áhrif á frjósemi.

Rannsóknir á eiturvekunum á fósturvísa og fóstur voru gerðar hjá rottum og kanínum: Engin áhrif komu fram hjá kanínufóstrum þegar mæður voru útsettar við plasmabéttni (AUC) ranolazíns sem var svipuð og gert er ráð fyrir hjá mönnum. Hjá rottum komu engin áhrif á fóstur fram þegar útsetning mæðra var 2-falt meiri (AUC) en búist er við hjá mönnum, en minnkuð fósturþyngd og minnkuð beinmyndun komu fram þegar útsetning mæðra var 7,5-falt meiri en sem ætluð er mönnum. Dauðsföll afkvæma eftir fæðingu voru ekki skráð þegar útsetning hjá mæðrum með afkvæmi á spena var 1,3-falt hærri en gert er ráð fyrir hjá mönnum, en við 3-falt meiri útsetningu voru dauðsföll eftir fæðingu skráð, samhliða vísbendingum um útskilnað ranolazíns í mjólk hjá rottum. Engar aukaverkanir á nýgotnar rottur komu fram við útsetningu sem var svipuð þeirri sem gert er ráð fyrir hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hjálparefni í öllum ranólazín forðatöflum:

Karnaubavax

Hýprómellósi

Magnesíumsterat

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölliða (1:1)

Örkristallaður sellulósi

Natríumhýdroxíð

Títantvíoxíð

Aukaleg hjálparefni í 500 mg töflu:

MakrógólPólývínýlalkóhól- að hluta hýdrólýserað

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkningu 5 ár

Lyfjaglassi 4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/álþynnupakkningar með 15 eða 20 töflum í hverju þynnuspjaldi. Hver askja inniheldur 2, 3 eða 5 þynnuspjöld (30, 60 eða 100 töflur) eða eitt HDPE-lyfjaglas með 60 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/462/003/ 60 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/004/ 60 töflur í lyfjaglas
EU/1/08/462/009/ 30 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/010/ 100 töflur í þynnupakkningu

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. júlí 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. mars 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Ranexa 750 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 750 mg af ranólazíni.

Hjálparefni: Hver tafla inniheldur 0,04 mg af azólitarefninu E102 og 12,0 mg af laktósaeinhýdrati. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Fölgræn, sporöskjulaga tafla merkt með 750 öðru megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ranexa er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum til að meðhöndla einkenni hjá sjúklingum með hjartaöng í jafnvægi sem hafa ekki svarað meðferð nægilega vel eða þola ekki lyfin sem notuð eru sem fyrsti valkostur (first-line) við hjartaöng (t.d. betablokka og/eða kalsíumblokka).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ranexa fæst sem 375 mg, 500 mg og 750 mg forðatöflur.

Fullorðnir: Ráðlagður upphafsskammtur af Ranexa er 375 mg tvisvar á dag. Eftir 2–4 vikur ber að títra skammtinn í 500 mg tvisvar á dag og síðan, eftir svörun sjúklings, að títra hann áfram í ráðlagðan hámarksskammt sem nemur 750 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.1).

Ef sjúklingur fær meðferðartengdar aukaverkanir (t.d. sundl, ógleði eða uppköst) kann að vera nauðsynlegt að títra Ranexa niður í 500 mg eða 375 mg tvisvar á dag. Ef einkenni hjaðna ekki eftir að skammtur hefur verið minnkaður skal hætta meðferð.

Samtímis meðferð með CYP3A4- og P-gp-hemlum (P-glýkóprótein-hemlum): Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum (t.d. diltíazemi, flúkónazóli, erýtrómýcíni) eða P-gp-hemlum (t.d. verapamíli, ciklósporíni) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Ekki má gefa öfluga CYP3A4-hemla samtímis lyfinu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Skert nýrnastarfsemi: Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30–80 ml/mín.) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2). Ekki má nota Ranexa fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi: Ráðlagt er að gæta varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki má nota Ranexa handa sjúklingum með miðlungi eða alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Aldraðir: Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Útsetning

fyrir ranólazíni gæti aukist hjá öldruðum vegna aldurstengdrar minnkunar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Tíðni aukaverkana var hærri hjá öldruðum (sjá kafla 4.8).

Lág líkamsþyngd: Tíðni aukaverkana var hærri hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg). Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Hjartabilun: Gæta skal varúðar við skammtatítrun hjá sjúklingum með miðlungsalvarlega til alvarlega hjartabilun (NYHA-flokkur III–IV) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ranexa hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Kyngja ber Ranexa töflunum heilum og hvorki skal mylja þær, brjóta né tyggja. Taka má þær með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Miðlungi eða alvarlega skert lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Samtímis gjöf öflugra CYP3A4-hemla (t.d. ítrakónazóls, ketókónazóls, voríkónazóls, pósakónazóls, HIV-próteasahemla, klaritrómycíns, telitrómycíns, nefazódóns) (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samtímis gjöf lyfja við hjartsláttartruflunum úr flokki Ia (t.d. kinidíns) eða flokki III (t.d. dófetilíðs, sotalóls) að undanskildu amíódaróni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við ávísun eða upptítrun ranólazíns hjá sjúklingum þar sem búist er við aukinni útsetningu:

- Samtímis gjöf miðlungsöflugra CYP3A4-hemla (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Samtímis gjöf P-gp-hemla (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Vægt skert lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- Vægt til miðlungi skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $30\text{--}80$ ml/mín.) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Aldraðir (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Sjúklingar með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).
- Sjúklingar með miðlungsalvarlega til alvarlega hjartabilun (NYHA-flokkur III–IV) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Búast má við að útsetning aukist enn frekar, þegar fleiri en einn af ofangreindum liðum er til staðar. Líklegt er að skammtaháðar aukaverkanir komi fram. Ef Ranexa er notað handa sjúklingum með nokkra af framangreindum þáttum samtímis ber að hafa títt eftirlit með aukaverkunum, minnka skammtinn og hætta meðferð ef þurfa þykir.

Hætta á aukinni útsetningu sem leiðir til aukaverkana hjá framangreindum undirhópum er hærri hjá sjúklingum sem skortir CYP2D6-virkni (með slök umbrot) en sjúklingum með góða CYP2D6-umbrotahæfni (með kröftug umbrot) (sjá kafla 5.2). Framangreind varnaðarorð miðast við hætuna hjá sjúklingi með slök CYP2D6-umbrot og jafnframt er nauðsynlegt að hafa þau í huga þegar CYP2D6-ástand er ekki þekkt. Minni þörf er á varnaðarorðum hjá sjúklingum með víðtæk CYP2D6-umbrot. Ef skorið hefur verið úr um CYP2D6-ástand sjúklings (t.d. með erfðagreiningu) eða vitað er fyrirfram að umbrotin séu öflug, má nota Ranexa með varúð þótt viðkomandi sjúklingar eigi við nokkra af framangreindum áhættuþáttum að stríða.

Lenging á QT-bili: Ranólazín hamlar I_{K_r} og lengir QTc-bilið með skammtaháðum hætti. Samkvæmt

Þýðisgreiningu á sameinuðum rannsóknaniðurstöðum frá sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum var áætluð hallatala plasmabéttni–QTc sambandsins 2,4 msek á hver 1000 ng/ml, sem jafngildir u.þ.b. 2 til 7 msek aukningu á plasmabétt nibili ranólazíns í skömmtum frá 500 til 1000 mg tvisvar á dag. Því skal gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um ættgengt heilkenni lengds QT-bils eða sögu um slíkt í fjölskyldu sinni, sjúklingum þar sem vitað er um áunna lengingu á QT-bili og sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem hafa áhrif á QTc-bilið (sjá einnig kafla 4.5).

Lyfjamilliverkanir: Búist er við að samhliða gjöf CYP3A4-örva leiði til þess að lyfið verki ekki sem skyldi. Ekki skal nota Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með CYP3A4-örvum (t.d. rífampicín, fenýtóín, fenóbarbital, karbamazepín, Jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi: Nýrnastarfsemi minnkar með aldrinum og því er mikilvægt að athuga nýrnastarfsemi með reglulegu millibili meðan á meðferð með ranólazíni stendur (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Laktósi: Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurð eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Azólitarefnið E102: Lyfið inniheldur azólitarefnið E102 sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Natríum: Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri forðatöflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á ranólazín

CYP3A4- eða P-gp-hemlar: Ranólazín er hvarfefni cýtókróms CYP3A4. CYP3A4-hemlar auka plasmabéttni ranólazíns. Líkur á skammtaháðum aukaverkunum (t.d. ógleði, sundli) geta einnig aukist með aukinni plasmabéttni. Samtímis meðferð með 200 mg af ketókónazóli tvisvar á dag jók AUC ranólazíns 3,0– til 3,9–falt meðan á meðferð með ranólazíni stóð. Ekki má gefa ranólazín samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ítrakónazóli, ketókónazóli, voríkónazóli, pósakónazóli, HIV-próteasahemlum, klaritrómýcín, telitrómýcín, nefazódóni) (sjá kafla 4.3). Greipaldinsafi er einnig öflugur CYP3A4-hemill.

Diltíazem (180 til 360 mg einu sinni á dag), miðlungsöflugur CYP3A4 hemill, veldur 1,5– til 2,4–faldri skammtaháðri aukningu á meðalbéttni ranólazíns í jafnvægi. Mælt er með að gætt sé varúðar við skammtatítrun Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með diltíazemi og öðrum miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum (t.d. erýtrómýcín, flúkónazóli). Nauðsynlegt kann að vera að títra skammtinn af Ranexa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ranólazín er hvarfefni fyrir P-gp. P-gp-hemlar (t.d. ciklósporín, verapamíl) auka plasmagildi ranólazíns. Verapamíl (120 mg þrisvar á dag) eykur þéttni ranólazíns í jafnvægi 2,2–falt. Mælt er með að gætt sé varúðar við skammtatítrun Ranexa hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með P-gp-hemlum. Nauðsynlegt kann að vera að títra niður skammtinn af Ranexa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

CYP3A4-örvar: Rífampicín (600 mg einu sinni á dag) minnkar þéttni ranólazíns í jafnvægi um u.þ.b. 95%. Forðast skal að hefja meðferð með Ranexa meðan verið er að gefa CYP3A4-örva (t.d. rífampicín, fenýtóín, fenóbarbital, karbamazepín, Jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.4).

CYP2D6-hemlar: Ranólazín umbrotar að hluta til fyrir tilstilli CYP2D6; því geta hemlar gegn þessu ensími aukið plasmabéttni ranólazíns. Þegar gefinn var 20 mg skammtur einu sinni á dag af hinum öflugum CYP2D6-hemli paroxetíni ásamt 1000 mg af ranólazíni tvisvar á dag jókst plasmabéttni ranólazíns í jafnvægi að meðaltali 1,2–falt. Ekki er þörf á að aðlaga skammtinn. Þegar notaður er 500 mg skammtur tvisvar á dag gæti samhliða gjöf öflugs CYP2D6-hemils haft í för með sér u.þ.b. 62% aukningu á AUC ranólazíns.

Áhrif ranólazíns á önnur lyf

Ranolazín er miðlungsöflugur til öflugur P-gp-hemill og vægur CYP3A4-hemill og gæti því aukið plasmabéttni hvarfefna P-gp eða CYP3A4. Dreifing um vefi á lyfjum sem flutt eru af P-gp gæti aukist.

Skammtaaðlögun næmra hvarfefna CYP3A4 (t.d. simvastatíns, lóvastatíns) og hvarfefna CYP3A4 með þröngt lækningalegt bil (t.d. ciklósporíns, takrólímus, sírólímus, everólímus) getur verið nauðsynleg þar sem Ranexa getur aukið þéttni þessara lyfja í plasma.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að ranólazín sé vægur CYP2D6-hemill. Ranexa 750 mg tvisvar á dag jók þéttni metóprólóls í plasma 1,8 falt. Útsetning fyrir metóprólóli eða öðrum CYP2D6-hvarfefnum (t.d. própafenóni og flekaíníði eða í minna mæli þríhringja þunglyndislyfjum og geðrofslyfjum) gæti því aukist meðan Ranexa er gefið samhliða og þurft gæti að nota lægri skammta af þessum lyfjum.

Ekki hefur verið metin hömlunargeta gegn CYP2B6. Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliða gjöf með CYP2B6-hvarfefnum (t.d. búprópíóni, efavírenzi, cýklófosfamíði).

Digoxín: Greint hefur verið frá 1,5–faldri meðaltalsaukningu á plasmabéttni digoxíns þegar Ranexa og digoxín eru gefin samhliða. Því ber að fylgjast með digoxíngildum eftir að meðferð með Ranexa er hafin og henni er hætt.

Simvastatín: Umbrot og úthreinsun simvastatíns velta í afar miklum mæli á CYP3A4. Ranexa 1000 mg tvisvar á dag u.þ.b. tvöfaldaði plasmabéttni simvastatínaktóns og simvastatínsýru. Rákvöðvalýsa hefur verið tengd háum skömmtum af simvastatíni og rákvöðvalýsutilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið Ranexa og simvastatín eftir að lyfið kom á markað. Takmarka skal skammtinn af simvastatíni við 20 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem taka Ranexa í hvaða skammti sem er.

Atorvastatín: Ranexa 1000 mg tvisvar á dag jók C_{max} fyrir atorvastatín 80 mg einu sinni á dag 1,4-falt og AUC 1,3-falt og breytti C_{max} og AUC fyrir umbrotsefni atorvastatíns um innan við 35%. Íhuga má takmörkun skammta atorvastatíns og viðeigandi klínískt eftirlit þegar Ranexa er tekið.

Íhuga má takmörkun skammta annarra statína sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. lóvastatíns) þegar Ranexa er tekið.

Takrólímus, ciklósporín, sírólímus, everólímus: Aukin þéttni takrólímus, hvarfefnis CYP3A4, hefur komið fram í plasma hjá sjúklingum eftir gjöf ranólazíns. Mælt er með eftirliti með þéttni takrólímus í blóði við samhliða gjöf Ranexa og takrólímus og að skammtar af takrólímusi séu aðlagðir samkvæmt henni. Þetta er einnig ráðlagt fyrir önnur hvarfefni CYP3A4 sem hafa þröngt lækningalegt bil (t.d. ciklósporín, sírólímus, everólímus).

Lyf sem flutt eru af flutningspróteinum-2 fyrir lífrænar katjónir (OCT2): Útsetning fyrir metformíni í plasma (1000 mg tvisvar á dag) 1,4 til 1,8-faldaðist hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2 við gjöf samhliða annars vegar Ranexa 500 mg og hins vegar 1000 mg tvisvar á dag. Útsetning fyrir önnur hvarfefni OCT2, þ.m.t. en takmarkast ekki við pindólól og vareniclín, geta orðið fyrir sambærilegum áhrifum.

Fræðileg hættu er á að samtímis meðferð með ranólazíni og öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið geti framkallað lyfjamilliverkun og aukið hugsanlega hættu á taktruflunum í sleglum. Dæmi um slík lyf eru m.a. tiltekin andhistamín (t.d. terfenadín, astemizól, mízólastín), tiltekin lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. kínidín, dísópyramíð, prókaínamíð), erýtrómýcín og þríhringja þunglyndislyf (t.d. ímípramín, doxepín, amitríptýlín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga: Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ranólazíns hjá konum á meðgöngu.

Dýrarannsóknir sýndu eiturveirverkanir á fósturvísu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ranexa ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf: Ekki er vitað hvort ranólazín skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum hafa sýnt útskilnað ranolazíns í móðurmjólk (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkninga. Ranexa ætti ekki að nota meðan barn er haft á brjósti.

Frjósemi: Rannsóknir á æxlun hjá dýrum bentu ekki til neinna aukaverkana á frjósemi (sjá kafla 5.3). Áhrif ranólazíns á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Ranexa á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ranexa gæti valdið sundli, óskýrri sjón, tvísýni, ruglástandi, óeðlilegri samhæfingu hreyfinga og ofskynjunum (sjá kafla 4.8) og gæti þannig haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá Ranexa eru venjulega vægar til miðlungsalvarlegrar og koma oft fram innan fyrstu tveggja vikna meðferðar. Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir í III. stigs klíniska þróunarferlinu, sem náði til alls 1.030 sjúklinga með langvinna hjartaöng sem hlutu meðferð með Ranexa.

Þær aukaverkanir sem talið var að tengdust meðferð að minnsta kosti hugsanlega eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum og heildartíðni. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: lystarleysi, minnkuð matarlyst, vessapurð.

Mjög sjaldgæfar: blóðnatríumlækkun.

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: kvíði, svefnleysi, ruglástand, ofskynjanir.

Mjög sjaldgæfar: vistarfirring.

Taugakerfi

Algengar: sundl, höfuðverkir.

Sjaldgæfar: deyfð, yfirlið, skert húðskyn, svefnhöfði, skjálfti, líkamsstöðutengt sundl, náladofi.

Mjög sjaldgæfar: minnisleysi, skert meðvitund, meðvitundarleysi, óeðlileg samhæfing hreyfinga, truflanir á göngulagi, lyktarglöp.

Ekki vitað: myoclonus.

Augu

Sjaldgæfar: óskýr sjón, sjóntruflun, tvísýni.

Eyru og völungarhús

Sjaldgæfar: svimi, eyrnasuð.

Mjög sjaldgæfar: skert heyrn.

Æðar

Sjaldgæfar: hitakóf, lágþrýstingur.

Mjög sjaldgæfar: Kuldi í útlimum, réttstöðubrýstingsfall.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: mæði, hósti, blóðnasir.

Mjög sjaldgæfar: þrengsli í kverkum.

Meltingarfæri

Algengar: hægðatregða, uppköst, ógleði.

Sjaldgæfar: kviðverkir, munnpurrkur, meltingartruflun, uppþemba, óþægindi í maga.

Mjög sjaldgæfar: brisbólga, skeifugarnarbólga með sáramyndun, skert tilfinning í munni.

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: kláði, ofsvitnun.

Mjög sjaldgæfar: ofsabjúgur, ofnæmishúðbólga, ofsakláði, kaldsviti, útbrot.

Stoðkerfi og stoðvefur

Sjaldgæfar: útlímaverkir, vöðvakrampar, þroti í liðum, máttleysi í vöðvum.

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: þvagtregða, blóð í þvagi, litað þvag.

Mjög sjaldgæfar: bráð nýrnabilun, þvagteppa.

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög sjaldgæfar: stinningartruflanir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: þróttleysi.

Sjaldgæfar: þreyta, bjúgur í útvefjum.

Rannsóknaniðurstöður

Sjaldgæfar: aukið kreatínín í blóði, aukið þvagefni í blóði, lengt leiðrétt QT-bil (QTc), fjölgun blóðflagna eða hvítra blóðkorna, minnkuð líkamsþyngd.

Mjög sjaldgæfar: hækkuð lifrarensímagildi.

Aukaverkanamynstur var í meginráttum svipað í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni. Í þessari langtímarannsókn var einnig greint frá bráðri nýrnabilun með tíðni innan við 1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og hjá sjúklingum sem fengu ranólazín. Mat á sjúklingum, sem talist geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir þegar þeir eru meðhöndlaðir með öðrum lyfjum gegn hjartaöng, t.d. sjúklingum með sykursýki, hjartabilun í flokki I og II eða teppusjúkdóm í loftvegum, staðfesti að þessum sjúkdómum fylgdi ekki það mikil aukning á tíðni aukaverkana að máli teldist skipta í klínísku tilliti.

Aukin tíðni aukaverkana kom fram hjá sjúklingum sem fengu ranólazín í RIVER-PCI rannsókninni (sjá kafla 5.1) þar sem sjúklingum með ófullnægjandi enduræðun (e. revascularization) eftir kransæðavíkkun var gefið ranólazín allt að 1000 mg tvisvar á dag eða lyfleysu í u.þ.b. 70 vikur. Í þessari rannsókn var hærri tíðni tilkynninga um hjartabilun í ranólazín-hópnum (2,2% samanborið við 1,0% í lyfleysuhópnum). Auk þess var skammvinn heilablóðþurrð tíðari hjá sjúklingum sem fengu ranólazín 1000 mg tvisvar á dag samanborið við lyfleysu (1,0% samanborið við 0,2%); hins vegar var tíðni slags svipuð milli meðferðarhópa (1,7% fyrir ranólazín samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu).

Aldraðir, skert nýrnastarfsemi og lág líkamsþyngd: Almennt séð voru aukaverkanir algengari hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; hins vegar voru tegundir aukaverkana svipaðar hjá þessum undirhópum og þær sem sáust hjá hópnum almennt. Af þeim aukaverkunum sem oftast var tilkynnt um komu eftirfarandi oftast fram við notkun á Ranexa (lyfleysuleiðrétt tíðni) hjá öldruðum (≥ 75 ára gömlum) en yngri sjúklingum (< 75 ára gömlum): hægðatregða (8% á móti 5%), ógleði (6% á móti 3%), lágþrýstingur (5% á móti 1%) og uppköst (4% á móti 1%).

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 –80 ml/mín.) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín.) voru þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og lyfleysuleiðrétt tíðni þeirra m.a.: hægðatregða (8% á móti

4%), sundl (7% á móti 5%) og ógleði (4% á móti 2%).

Almennt voru tegund og tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd (≤ 60 kg) svipuð og hjá sjúklingum með hærri líkamsþyngd (> 60 kg); hins vegar var lyfleysuleiðrétt tíðni eftirfarandi algengra aukaverkana hærri hjá sjúklingum með lága líkamsþyngd en þyngri sjúklingum: ógleði (14% á móti 2%), uppköst (6% á móti 1%) og lágþrýstingur (4% á móti 2%).

Rannsóknaniðurstöður: Sést hafa smávægilegar hækkanir, sem ekki hafa klíníska þýðingu og geta gengið tilbaka, á kreatíníngildum í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Ranexa. Engar eitruverkanir á nýru tengdust þessum niðurstöðum. Rannsókn á nýrnastarfsemi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi minnkun á kreatínínúthreinsun án þess að breyting yrði á gaukslíunarhraða, en það samræmist hömlun á nýrnapipluseytingu kreatíníns.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Í rannsókn sem gerð var til að kanna hvernig sjúklingar með hjartaöng þoldu að taka inn stóra skammta jókst tíðni sundls, ógleði og uppkasta á skammtaháðan hátt. Í viðbót við þessar aukaverkanir varð vart við tvísýni, deyfð og yfirlið í rannsókn á ofskömmtnun í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í tilviki um ofskömmtnun ber að fylgjast náið með sjúklingnum og veita einkenna- og stuðningsmeðferð.

Um það bil 62% af ranólazíni bindast plasmapróteinum og því er ólíklegt að fullkomlega takist að hreinsa lyfið brott með blóðskilun.

Eftir reynslu eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um viljandi ofskömmtnun Ranexa eitt sér eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum með banvænum árangri.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur hjartasjúkdómalyf, ATC flokkur: C01EB18

Verkunarháttur: Verkunarháttur ranólazíns er að mestu leytir óþekktur. Ranólazín kann að hafa einhver áhrif gegn hjartaöng með því að hefta síðbúna natríumstrauminn í hjartafrumum. Þannig dregur úr uppsöfnun á natríum inni í frumunum og fyrir vikið minnkar þar ofhleðsla af kalsíum. Með þeirri verkun sinni að minnka síðbúna natríumstrauminn er ranólazín talið draga úr slíku jónaójafnvægi inni í frumunum meðan á blóðþurrð stendur. Þegar dregur á þennan hátt úr ofhleðslu af kalsíum inni í frumunum er gert ráð fyrir að slökun hjartavöðvans verði betri og þannig minnki stífni vinstri slegils í þanbili. Klínískar vísbendingar um að ranólazín hefti síðbúna natríumstrauminn grundvallast á marktækri styttingu á QTc-bílinu og betri slökun í þanbili í opinni rannsókn á 5 sjúklingum með heilkenni lengds QT-bils (LQT3 með SCN5A ΔKPQ stökkbreytingu á erfðavísi).

Þessi áhrif eru ekki háð breytingum á hjartsláttartíðni, blóðþrýstingi eða æðavíkkun.

Lyfhrif

Áhrif á blóðrásina: Fram kom óveruleg lækkun á meðalhjartsláttartíðni (< 2 slög á mínútu) og meðalblóðþrýstingi í slagbili (< 3 mm Hg) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ranólazíni, annað hvort einu sér eða samhliða öðrum lyfjum gegn hjartaöng í samanburðarrannsóknum.

Áhrif á hjartalínurit: Vart hefur orðið við skammta- og plasmabéttnitengdar lengingar á QTc-bili (u.þ.b. 6 msek þegar notuð eru 1000 mg tvisvar á dag), minnkanir á sveifluvidd T-bylgna og í sumum tilvikum hók í T-bylgjurnar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Ranexa. Þessi áhrif ranólazíns á yfirborðshjartalínurit eru talin stafa af hömlun á hraðleiðréttandi kalíumstraumnum, sem lengir hrifspennu í sleglum, og hömlun á síðbúna natriumstraumnum, sem stytir hrifspennu í sleglum. Þýðisgreining á sameinuðum upplýsingum frá 1.308 sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi í ljós 2,4 msek meðallengingu á QTc-bili frá grunnildi á hver 1000 ng/ml af plasmabéttni ranólazíns. Þetta gildi samræmist upplýsingum úr klínískum meginrannsóknum, þar sem meðalbreyting frá grunnildi á QTcF (Fridericia-leiðréttu) eftir 500 og 750 mg skammta tvisvar á dag var annars vegar 1,9 og hins vegar 4,9 msek. Hallatalan er hærri hjá sjúklingum með klínískt marktæka skerðingu á lifrarstarfsemi.

Í stórrí langtímarannsókn á áhrifum lyfsins (MERLIN-TIMI 36) hjá 6.560 sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm (ACS) sem einkenndist af hvikul hjartaöng eða hjartadrepí án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) var enginn mismunur milli Ranexa og lyfleysu á hættu á dauðsföllum á öllum orsökum (hlutfallsleg hætta ranólazíns:lyfleysu 0,99), skyndlegur hjartadauði (hlutfallsleg hætta ranólazíns:lyfleysu 0,87) eða tíðni skráðra hjartsláttartruflana með einkennum (3,0% á móti 3,1%).

Með 7 daga Holter-vöktun í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni varð ekki vart áhrifa sem stuðla að hjartsláttartruflunum hjá 3.162 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Ranexa. Tíðni hjartsláttartruflana var marktækt lægri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Ranexa (80%) en lyfleysu (87%), þ.m.t. sleglahraðsláttar ≥ 8 slög (5% á móti 8%).

Klínísk verkun og öryggi: Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Ranexa í meðferð sjúklinga með langvinna hjartaöng, annað hvort eins sér eða þegar ekki náðist ákjósanlegasta verkun með öðrum lyfjum gegn hjartaöng.

Í meginrannsókninni, CARISA, var Ranexa bætt við meðferð með 50 mg af atenólóli einu sinni á dag, 5 mg af amlóðipíní einu sinni á dag eða 180 mg af diltíazemi einu sinni á dag. Átta hundruð tuttugu og þremur sjúklingum (23% konur) var slembiraðað í 12 vikna meðferð með 750 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu. Báðir skammtarnir sem rannsakaðir voru af Ranexa reyndust verka betur en lyfleysa til lengingar áreynslutíma við lágstyrk eftir 12 vikur þegar lyfið var notað sem viðbótarmeðferð. Hins vegar var enginn mismunur milli skammtanna tveggja á áreynsluþoli (24 sekúndur samanborið við lyfleysu; $p \leq 0,03$).

Ranexa leiddi til marktækrar fækkunar kasta af hjartaöng á viku og neyslu á skammvirku nítróglýseríni samanborið við lyfleysu. Ekki myndaðist þol gegn ranólazíni meðan á meðferð stóð og ekki varð vart við að köstum af hjartaöng fjölgaði í kjölfar þess að snögglega væri hætt að nota lyfið. Lenging á áreynslutíma hjá konum var u.þ.b. 33% af lengingunni hjá körlum þegar notaður var 1000 mg skammtur tvisvar á dag. Hins vegar reyndist draga sambærilega úr tíðni kasta af hjartaöng og neyslu á nítróglýseríni hjá konum og körlum. Þar sem aukaverkanir hafa reynst skammtaháðar og svipuð verkun hefur fengist af 750 og 1000 mg tvisvar á dag, er mælt með að hámarksskammtur sé 750 mg tvisvar á dag.

Í annarri rannsókn, ERICA, var Ranexa bætt við meðferð með 10 mg af amlóðipíní einu sinni á dag (hámarksskammtur skv. markaðsleyfi). Fimm hundruð sextíu og fimm sjúklingum var slembiraðað til að fá 500 mg upphafsskammt af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu í 1 viku, og í kjölfarið 6 vikna meðferð með 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag eða lyfleysu, til viðbótar við samtímis meðferð með 10 mg af amlóðipíní einu sinni á dag. Þar að auki fengu 45% af rannsóknarþýðinu einnig langvirk nítrót. Ranexa leiddi til marktækrar fækkunar kasta af hjartaöng á viku ($p = 0,028$) og minnkunar á neyslu á skammvirku nítróglýseríni ($p = 0,014$) samanborið við lyfleysu. Bæði meðalfjöldi kasta af hjartaöng og notaðra nítróglýseríntaflna minnkaði um u.þ.b. 1 á viku.

Í helstu rannsókninni til að finna rétta skammtinn, MARISA, var ranólazín notað sem einlyfjameðferð. Eitt hundruð níutíu og einum sjúklingi var slembiraðað í meðferð með 500 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1000 mg af Ranexa tvisvar á dag, 1500 mg af Ranexa tvisvar á dag og samsvarandi lyfleysu, hvert um

síga í 1 viku með víxlun. Ranexa reyndist hafa marktæka yfirburði miðað við lyfleysu hvað varðar lengingu á áreynslutíma, tíma fram að hjartaöng, tíma fram að 1 mm ST-lækkun við notkun allra skammta sem rannsakaðir voru og fram komu tengsl milli skammts og svörunar. Lenging áreynsluþols var tölfraðilega marktæk samanborið við lyfleysu við notkun allra skammtanna þriggja af ranólazíni, og var á bilinu 24 sekúndur þegar notuð voru 500 mg tvisvar á dag til 46 sekúndur þegar notuð voru 1500 mg tvisvar á dag, sem gefur til kynna skammtaháða svörun.

Í þessari rannsókn var áreynsluþol lengst hjá hópnum sem fékk 1500 mg; hins vegar jukust aukaverkanir úr öllu hlutfalli og 1500 mg skammturinn var ekki rannsakaður frekar.

Í stórrí langtímarannsókn á áhrifum lyfsins (MERLIN-TIMI 36) hjá 6.560 sjúklingum með bráðan kransæðasjúkdóm (ACS) sem einkenndist af hvíukilli hjartaöng / hjartadrepí án ST-hækkunar (UA/NSTEMI) var enginn mismunur milli Ranexa og lyfleysu á hættu á dauðsföllum af öllum orsökum (hlutfallsleg hættu ranólazín:lyfleysa 0,99), skyndidauða af völdum hjartaáfalls (hlutfallsleg hættu ranólazín:lyfleysa 0,87) eða tíðni skráðra hjartsláttartruflana með einkennum (3,0% á móti 3,1%) milli Ranexa og lyfleysu þegar þeim var bætt við hefðbundna lyfjameðferð (þ.m.t. betablokka, kalsíumgangaloka, nítröt, blóðflöguhemjandi lyf, blóðfitulækkandi lyf og ACE-hemla). Um það bil helmingur sjúklinga í MERLIN-TIMI 36 rannsókninni var með sögu um hjartaöng. Niðurstöður sýndu að áreynsluþol var 31 sekúndu lengra hjá sjúklingum sem fengu ranólazín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p = 0,002$). Seattle spurningalistinn um hjartaöng (Seattle Angina Questionnaire) leiddi í ljós marktæk áhrif á ýmis mæligildi, þ.m.t. fjölda hjartaangartilvika ($p < 0,001$), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysumeðferð.

Einungis lítill hluti af þátttakendum í klínískum samanburðarrannsóknum tilheyrði ekki hvíta kynstofninum; því er ekki unnt að draga neinar ályktanir um verkun og öryggi hjá fólki sem ekki tilheyrir þeim kynstofni.

Í 3. fasa tvíblindri, áfalladrifinni (e. event-driven) rannsókn með samanburði við lyfleysu (RIVER-PCI) á 2604 sjúklingum á aldrinum ≥ 18 ára með sögu um áreynsluhjartaöng og ófullnægjandi enduræðun (e. revascularization) eftir kransæðavíkkun voru sjúklingar látnir aðlagast skömmtum upp í 1000 mg tvisvar á dag (skammtur ekki samþykktur í nógildandi samantekt á eiginleikum lyfsins). Enginn marktækur munur kom fram á samsettum aðalendapunkti (tíma fram að fyrsta tilfelli enduræðunar vegna blóðþurrðar eða fyrsta tilfelli sjúkrahúsvistunar vegna blóðþurrðar án enduræðunar) hjá ranólazín-hópnum (26,2%) samanborið við lyfleysuhópinn (28,3%), áhættuhlutfall 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Hættan á dauða af hvaða orsök sem er, dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma eða á alvarlegum hjarta- og æðaatvikum (e. major adverse cardiovascular events (MACE)) og sjúkrahúsvist vegna hjartabilunar var svipuð milli meðferðarhópa í heildarþýðinu; hins vegar var oftast greint frá MACE-tilvikum hjá sjúklingum ≥ 75 ára sem fengu ranólazín samanborið við lyfleysu (17,0% á móti 11,3%, í sömu röð); auk þess fjölgaði dauðsföllum af hvaða orsök sem er hjá sjúklingum ≥ 75 ára (9,2% samanborið við 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir að Ranexa er tekið inn kemur hámarksþéttni í plasma (C_{max}) yfirleitt fram eftir 2 til 6 klst. Jafnvægi næst venjulega innan þriggja daga þegar skammtur er tekinn tvisvar á dag.

Frásög: Meðaltal heildaraðgengis ranólazíns þegar teknar voru inn hraðlosandi ranólazín töflur var á bilinu 35–50%, og breytileiki milli einstaklinga var þá mikill. Útsetning fyrir Ranexa eykst meira en í hlutfalli við skammt. Þegar skammtur var aukinn úr 500 mg í 1000 mg tvisvar á dag varð 2,5- til 3-föld aukning á AUC í jafnvægi. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var C_{max} í jafnvægi að meðaltali u.þ.b. 1770 (SD 1040) ng/ml og AUC₀₋₁₂ í jafnvægi var að meðaltali 13.700 (SD 8290) ng x klst/ml, eftir að gefinn var 500 mg skammtur tvisvar á dag. Matur hefur ekki áhrif á hversu hratt og í hve miklum mæli ranólazín frásogast.

Dreifing: Um það bil 62% af ranólazíni bindast við plasmaprótein, einkum alfa-1-sýru glýkóprótein og veikt við albúmín. Meðaldreifingarrúmmál í jafnvægi (V_{ss}) er u.þ.b. 180 l.

Brotthvarf: Ranólazín hverfur aðallega brott með umbroti. Innan við 5% af skammtinum skiljast út óbreytt í þvagi og hægðum. Eftir að heilbrigðir einstaklingar tóku inn stakan 500 mg skammt af [¹⁴C]-ranólazíni endurheimtust 73% af geislavirkninni í þvagi og 25% í hægðum.

Úthreinsun ranólazíns er skammtaháð, og minnkar með hækkuðum skammti. Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 2–3 klst. eftir gjöf í bláæð. Eftir inntöku ranólazíns er lokahelmingunartími í jafnvægi u.þ.b. 7 klst. vegna þess að brotthvarf takmarkast af frásogunarhraða.

Umbrot: Ranólazín gengst undir hröð og víðtæk umbrot. Hjá fullorðnum, sem eru heilbrigðir og ungir að árum, má rekja u.þ.b. 13% af geislavirkni í plasma til ranólazíns eftir að tekinn er inn stakur 500 mg skammtur af [¹⁴C]-ranólazíni. Greindur hefur verið mikill fjöldi umbrotsefna hjá mönnum í plasma (47 umbrotsefni), þvagi (> 100 umbrotsefni) og hægðum (25 umbrotsefni). Fjórtán meginefnaferli hafa greinst og af þeim er O-afmetýlering og N-afalkýlering mikilvægust. Rannsóknir *in vitro* með notkun á lifrarfrymisögnum manna benda til þess að ranólazín umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, en einnig CYP2D6. Þegar notuð eru 500 mg tvisvar á dag var AUC 62% herra hjá einstaklingum sem skortir CYP2D6-virkni (með slök umbrot) en einstaklingum góða CYP2D6-umbrotahæfni (með kröftug umbrot). Samsvarandi mismunur við notkun á 1000 mg tvisvar á dag var 25%.

Sérstakir hópar

Lagt var mat á áhrif ýmissa þátta á lyfjahvörf ranólazíns í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 928 sjúklingum með hjartaöng og heilbrigðum einstaklingum.

Áhrif af kyni: Kyn hafði engin áhrif sem máli skipta í klínísku tilliti á lyfjahvarfabreytur.

Aldraðir sjúklingar: Aldur einn og sér hafði engin áhrif sem máli skipta í klínísku tilliti á lyfjahvarfabreytur. Hins vegar kann útsetning fyrir ranólazíni að aukast hjá öldruðum vegna aldursháðrar minnkunar á nýrnastarfsemi.

Líkamsþyngd: Samanborið við einstaklinga sem vega 70 kg var útsetning áætluð u.þ.b. 1,4–falt hærri hjá einstaklingum sem vega 40 kg.

Hjartabilun: Áætlað var að sjúklingar með hjartabilun í NYHA-flokki III og IV hefðu u.þ.b. 1,3–falt hærri plasmabéttni.

Skert nýrnastarfsemi: Í rannsókn þar sem metin voru áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahvörf ranólazíns var AUC ranólazíns að meðaltali 1,7– til 2–falt herra hjá einstaklingum með vægt, miðlungi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Breytileiki á AUC var mikill milli einstaklinga með skerta nýrnastarfsemi. AUC umbrotsefna jókst með minnkaðri nýrnastarfsemi. AUC eins af lyfjafræðilega virkum umbrotsefnum ranólazíns jókst 5–falt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætluð 1,2–föld aukning á útsetningu fyrir ranólazíni hjá einstaklingum með miðlungsskerðingu (kreatínínúthreinsun 40 ml/mín.). Hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 10–30 ml/mín.) var áætluð 1,3– til 1,8–föld aukning á útsetningu fyrir ranólazíni.

Áhrif skilunar á lyfjahvörf ranólazíns hafa ekki verið metin.

Skert lifrarstarfsemi: Lyfjahvörf ranólazíns hafa verið metin hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Engin áhrif sást á AUC ranólazíns þegar væg skerðing var á lifrarstarfsemi, en 1,8–föld aukning sást hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu. Lenging á QT-bili var meira áberandi hjá þessum sjúklingum.

Börn: Lyfjahvarfabreytur ranólazíns hafa ekki verið rannsakaðar hjá börnum (< 18 ára).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum, en sáust hjá dýrum við skammta sem eru svipaðir meðferðarskömmum, voru sem hér segir: Ranólazín hafði í för með sér krampa og hækkaða dánartíðni hjá rottum og hundum þegar plasmabéttni var u.þ.b. 3-falt hærri en við notkun á þeim klíníska hámarksskammti sem lagt er til að notaður sé.

Rannsóknir á langvinnnum eiturverkunum hjá rottum bentu til þess að meðferð hefði í för með sér breytingar á nýrnahettum þegar notaðir voru örlítið stærri skammtar en raunin er hjá sjúklingum. Í tengslum við þessi áhrif sést aukin þéttni kólesteróls í plasma. Engar svipaðar breytingar hafa greinst hjá mönnum. Engra áhrifa varð vart á nýrnahettubarkaröxulinn hjá mönnum.

Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum, þar sem notaðir voru skammtar af ranólazíni sem námu allt að 50 mg/kg/dag (150 mg/m²/dag) hjá músum og 150 mg/kg/dag (900 mg/m²/dag) hjá rottum, varð ekki vart hækkunar sem máli skiptir á nýgengi neinna æxlisgerða. Þessir skammtar jafngilda annars vegar 0,1-földum og hins vegar 0,8-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn, sem nemur 2 grömmum á grundvelli mg/m², og eru þeir hámarksskammtar sem þessar dýrategundir þola.

Hjá karlkyns og kvenkyns rottum hafði inntaka ranólazíns sem leiddi til útsetningar (AUC) sem var, í sömu röð, 3,6 eða 6,6 sinnum hærri en gert er ráð fyrir hjá mönnum engin áhrif á frjósemi.

Rannsóknir á eiturverkunum á fósturvísu og fóstur voru gerðar hjá rottum og kanínum: Engin áhrif komu fram hjá kanínufóstrum þegar mæður voru útsettar við plasmabéttni (AUC) ranólazíns sem var svipuð og gert er ráð fyrir hjá mönnum. Hjá rottum komu engin áhrif á fóstur fram þegar útsetning mæðra var 2-falt meiri (AUC) en búist er við hjá mönnum, en minnkuð fósturþyngd og minnkuð beinmyndun komu fram þegar útsetning mæðra var 7,5-falt meiri en sem ætluð er mönnum. Dauðsföll afkvæma eftir fæðingu voru ekki skráð þegar útsetning hjá mæðrum með afkvæmi á spena var 1,3-falt hærri en gert er ráð fyrir hjá mönnum, en við 3-falt meiri útsetningu voru dauðsföll eftir fæðingu skráð, samhliða vísbendingum um útskilnað ranólazíns í mjólk hjá rottum. Engar aukaverkanir á nýgotnar rottur komu fram við útsetningu sem var svipuð þeirri sem gert er ráð fyrir hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hjálparefni í öllum ranólazín forðatöflum:

Karnaubavax

Hýprómellósi

Magnesíumsterat

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölíða (1:1)

Örkristallaður sellulósi

Natríumhýdroxíð

Títantvíoxíð

Aukaleg hjálparefni í 750 mg töflu:

Glýserólþríasetat

Laktósaeinhýdrat

Blár #1/briljant blár FCF állitur (E133) og gulur #5/tartrasín állitur (E102)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkningu 5 ár
Lyfjaglassi 4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/álþynnupakkningar með 15 eða 20 töflum í hverju þynnuspjaldi. Hver askja inniheldur 2, 3 eða 5 þynnuspjöld (30, 60 eða 100 töflur) eða eitt HDPE-lyfjaglas með 60 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/462/005/ 60 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/006/ 60 töflur í lyfjaglassi
EU/1/08/462/011/ 30 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/012/ 100 töflur í þynnupakkningu

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. júlí 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. mars 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

eða

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun á þriggja ára fresti.

Þegar skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma skal skila þeim saman.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja sem inniheldur þynnupakkaða strimla eða askja sem inniheldur HDPE lyfjaglas og áletrun á lyfjaglasíð.

1. HEITI LYFS

Ranexa 375 mg forðatöflur
ranólazín

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 375 mg af ranólazíni.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 forðatöflur
60 forðatöflur
100 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Gleypið töflurnar heilar. Má ekki tyggja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/462/001 60 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/002 60 töflur í lyfjaglassi
EU/1/08/462/007 30 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/008 100 töflur í þynnupakkningu

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ranexa 375 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

PVC/PVDC/álþynnupakkningar

1. HEITI LYFSRanexa 375 mg forðatöflur
ranólazín**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Menarini International O.L. S.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Sól / tungl tákn

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja sem inniheldur þynnupakkaða strimla eða askja sem inniheldur HDPE lyfjaglas og áletrun á lyfjaglasíð.

1. HEITI LYFS

Ranexa 500 mg forðatöflur
ranólazín

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 500 mg af ranólazíni.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 forðatöflur
60 forðatöflur
100 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Gleypið töflurnar heilar. Má ekki tyggja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/462/003 60 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/004 60 töflur í lyfjaglassi
EU/1/08/462/009 30 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/010 100 töflur í þynnupakkningu

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ranexa 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

PVC/PVDC/álþynnupakkningar

1. HEITI LYFSRanexa 500 mg forðatöflur
ranólazín**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Menarini International O.L. S.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Sól / tungl tákn

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja sem inniheldur þynnustrimla eða askja sem inniheldur HDPE lyfjaglas og miði á lyfjaglasíð.

1. HEITI LYFS

Ranexa 750 mg forðatöflur
ranólazín

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 750 mg af ranólazíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur litarefnið E102 og laktósa; sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur
60 forðatöflur
100 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Gleypið töflurnar heilar. Má ekki tyggja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/462/005 60 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/006 60 töflur í lyfjaglas
EU/1/08/462/011 30 töflur í þynnupakkningu
EU/1/08/462/012 100 töflur í þynnupakkningu

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ranexa 750 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

PVC/PVDC/álþynnupakkningar

1. HEITI LYFSRanexa 750 mg forðatöflur
ranólazín**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Menarini International O.L. S.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Sól / tungl tákn

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ranexa 375 mg forðatöflur

Ranexa 500 mg forðatöflur

Ranexa 750 mg forðatöflur

ranólazín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hvort um sig síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ranexa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ranexa
3. Hvernig nota á Ranexa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ranexa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ranexa og við hverju það er notað

Ranexa er lyf sem notað er samhliða öðrum lyfjum til meðferðar við hjartaöng, sem er brjóstverkur eða óþægindi sem vart verður í efri hluta líkamans, hvar sem er á svæðinu frá hálsi og niður að efri hluta kviðar, og framkallast oft við líkamlega áreynslu eða of mikla athafnasemi.

Þú verður að ræða við lækinn ef líðan þín batnar ekki eða hún versnar.

2. Áður en byrjað er að nota Ranexa

Ekki má nota Ranexa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ranólazíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins sem talin eru upp í 6. kafla hér í fylgiseðlinum.
- ef þú átt við alvarleg nýrnvandamál að stríða.
- ef þú átt við miðlungsalvarleg eða alvarleg lifrарvandamál að stríða.
- ef þú ert að nota tiltekin lyf til að meðhöndla bakteríusýkingar (klaritrómýcín, telitrómýcín), sveppasýkingar (ítrakónazól, ketókónazól, voríkónazól, pósakónazól), HIV-sýkingu (próteasahemla), þunglyndi (nefazódón) eða hjartsláttartruflanir (t.d. kínidín, dófetilíð eða sótalól).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þú tekur Ranexa:

- ef þú átt við væg eða miðlungsalvarleg nýrnvandamál að stríða.
- ef þú átt við væg lifrарvandamál að stríða.
- ef hjartalínurit þitt hefur einhvern tíma verið óeðlilegt.
- ef þú ert á efri árum.
- ef líkamsþyngd þín er lítil (60 kg eða þar undir).
- ef þú ert með hjartabilun.

Læknirinn gæti ákveðið að gefa þér lægri skammt eða gera aðrar varúðarráðstafanir, ef eitthvað af framantöldu á við um þig.

Notkun annarra lyfja samhliða Ranexa

Ekki má nota eftirtalin lyf ef verið er að taka Ranexa:

- tiltekin lyf til að meðhöndla bakteríusýkingar (klaritrómýcín, telitrómýcín), sveppasýkingar (ítrakónazól, ketókónazól, voríkónazól, pósakónazól), HIV-sýkingu (próteasahemla), þunglyndi (nefazódón) eða hjartsláttartruflanir (t.d. kínidín, dófetilíð eða sotalól).

Ef notuð eru eftirtalin lyf þarf að láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en byrjað er að taka Ranexa:

- tiltekin lyf til að meðhöndla bakteríusýkingu (erýtrómýcín), eða sveppasýkingu (flúkónazól), lyf sem notað er til þess að koma í veg fyrir höfnun gegn ígræddu líffæri (ciklósporín) eða ef teknar eru hjartatöflur á borð við diltíazem eða verapamíl. Slík lyf gætu valdið fjölgun á aukaverkunum, á borð við sundl, ógleði eða uppköst, sem eru hugsanlegar aukaverkanir af Ranexa (sjá kafla 4). Læknirinn kann að ákveða að gefa lægri skammt.
- lyf til að meðhöndla flogaveiki eða aðra taugasjúkdóma (t.d. fenýtóín, karbamazepín eða fenóbarbital); ef tekið er rífampicín við sýkingu (t.d. berklum); eða verið er að taka náttúrulyfið Jóhannesarjurt, þar sem þessi lyf gætu dregið úr verkun Ranexa.
- hjartalyf sem innihalda digoxín eða metóprólól, þar sem læknirinn kann að vilja breyta skammtinum af lyfinu meðan verið er að taka Ranexa.
- tiltekin lyf til að meðhöndla ofnæmi (t.d. terfenadín, astemizól, mízólastín), hjartsláttartruflanir (t.d. dísópyramíð, prókaínamíð) og þunglyndi (t.d. ímípramín, doxepín, amitríptýlín) þar sem þessi lyf geta haft áhrif á hjartalínurit.
- tiltekin lyf til að meðhöndla þunglyndi (búprópíón), geðrof, HIV-sýkingu (efavírenz) eða krabbamein (cýklófosfamíð).
- tiltekin lyf til að meðhöndla of hátt kólesteról í blóði (t.d. simvastatín, lóvastatín, atorvastatín). Þessi lyf geta valdið vöðvaverkjum og vöðvaskemmdum. Læknirinn getur ákveðið að breyta skammtinum af þessu lyfi á meðan þú tekur Ranexa.
- tiltekin lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir höfnun við líffæraígræðslu (t.d. takrólímus, ciklósporín, sírólímus, everólímus) þar sem læknirinn getur ákveðið að breyta skammtinum af þessu lyfi á meðan þú tekur Ranexa.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Ranexa með mat eða drykk

Ranexa má taka með eða án matar. Meðan á meðferð með Ranexa stendur skal ekki drekka greipaldinsafa.

Meðganga

Þungaðar konur skulu ekki að taka Ranexa nema samkvæmt ráðleggingum lækis.

Brjóstagjöf

Konur með barn á brjósti skulu ekki að taka Ranexa. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert með barn á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Ranexa á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Leitið ráða hjá læknum um akstur eða notkun véla.

Ranexa gæti valdið aukaverkunum, á borð við sundl (algeng), óskýra sjón (sjaldgæf), ruglástand (sjaldgæf), ofskynjanir (sjaldgæf), tvísýni (sjaldgæf), samhæfingarvandamálum (mjög sjaldgæf), sem gætu haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef vart verður slíkra einkenna skal hvorki aka né stjórna vélum þar til þau hafa hjaðnað fullkomlega.

Ranexa 750 mg forðatöflurnar innihalda azólitarefnið E102. Þetta litarefni getur valdið

ofnæmisviðbrögðum.

Ranexa 750 mg forðatöflurnar innihalda laktósaeinhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri forðatöflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ranexa

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Kyndu töflunum ávallt heilum með vatni. Ekki má mylja, sjúga eða tyggja töflurnar og ekki má brjóta þær í tvennt, þar sem það gæti haft áhrif á losunarmáta lyfsins úr töflunum inn í líkamann.

Upphafsskammtur fyrir fullorðna er ein 375 mg tafla tvisvar á dag. Eftir 2–4 vikur kann læknirinn að stækka skammtinn til að fá rétt áhrif. Hámarksskammtur af Ranexa er 750 mg tvisvar á dag.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef vart verður aukaverkana á borð við sundl, ógleði eða uppköst. Læknirinn kann að lækka skammtinn eða, ef það nægir ekki, hætta meðferð með Ranexa.

Notkun handa börnum og unglingum

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki taka Ranexa.

Ef tekinn er stærri skammtur af Ranexa en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fyrir slysi of margar Ranexa töflur, eða tekur hærri skammt en læknirinn mælir með, er mikilvægt að þú látir lækinn tafarlaust vita. Ef þú getur ekki náð sambandi við lækinn skaltu fara á næstu slysa- eða bráðadeild. Taktu með þér töflurnar sem þú átt eftir, og sömuleiðis ílátið og öskjuna, þannig að starfsfólkið á sjúkrahúsinu geti auðveldlega áttað sig á hvaða töflu þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Ranexa

Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir honum, nema næstum sé kominn tími (innan við 6 klst.) til að taka næsta skammt. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta skal að taka Ranexa og leita lækis tafarlaust ef vart verður við eftirtalin einkenni um ofnæmisþjág, sem er mjög sjaldgæfur en getur verið alvarlegur:

- þroti í andliti, tungu eða kverkum
- kyngingarörðugleikar
- ofsakláði eða öndunarörðugleikar

Láttu lækinn vita ef vart verður við algengar aukaverkanir á borð sundl, ógleði eða uppköst. Læknirinn kann að lækka skammtinn eða hætta meðferð með Ranexa.

Aðrar aukaverkanir sem fram gætu komið eru m.a. eftirfarandi:

Algengar aukaverkanir (sem koma fram hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100) eru:

Hægðatregða
Sundl
Höfuðverkur

Ógleði, uppköst
Máttleysi

Sjaldgæfar aukaverkanir (sem koma fram hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000) eru:

Breytt skynjun
Kvíði, svefnörðugleikar, ruglástand, ofskynjanir
Óskýr sjón, sjóntruflanir
Breytingar á skynjun (snerti- eða bragðskyni), skjálfti, þreytu- eða deyfðartilfinning, syfja eða slen,
yfirliðstilfinning eða yfirlið, sundl þegar staðið er upp
Dökkt þvag, blóð í þvagi, erfiðleikar við þvaglát
Ofþornun
Öndunarörðugleikar, hósti, blóðnasir
Tvísýni
Óhófleg svitamyndun, kláði
Þrota- eða uppbembutilfinning
Hitakóf, lágur blóðþrýstingur
Aukning á efni sem kallast kreatínín eða aukning á þvagefni í blóði, fjölgun á blóðflögum eða
hvítum blóðkornum, breytingar á hjartalínuriti
Þroti í liðamótum, útlímaverkir
Lystarleysi og/eða þyngdartap
Vöðvakrampar, máttleysi í vöðvum
Suð í eyrum og/eða tilfinning um að allt hringsnúist
Magaverkir eða óþægindi, meltingartregða, munnþurrkur eða vindgangur

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (sem koma fram hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000) eru:

Þvagteppa
Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Bráð nýrnabilun
Breyting á lyktarskyni, dofi í munni eða vörum, heyrnarskerðing
Kaldsviti, útbrot
Samhæfingarvandamál
Lækkun á blóðþrýstingi þegar staðið er upp
Minnkuð meðvitund eða meðvitundarleysi
Vistarfíring
Kuldatilfinning í höndum og fótleggjum
Ofsakláði, ofnæmisviðbrögð í húð
Getuleysi
Vandamál við göngu vegna jafnvægistruflana
Bólga í brisi eða þörmum
Minnistap
Þrengsli í kverkum
Lítið magn natríums í blóði (blóðnatríumlækkun), sem getur valdið þreytu og ringlun,
vöðvakippum, krömpum og dái.

Ekki er vitað um aukaverkanir (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) eru
:

Myoclonus.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ranexa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hverjum þynnuþrimli með töflum og utan á öskjunni og lyfjaglasinu á eftir EXP.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ranexa inniheldur

Virka innihaldsefnið í Ranexa er ranólazín. Hver tafla inniheldur 375 mg, 500 mg eða 750 mg af ranólazíni.

Önnur innihaldsefni eru: hýprómellósi, magnesíumsterat, metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölliða, örkristallaður sellulósi, natríumhýdroxíð, titantvíoxíð og karnaubavax.

Eftir styrk töflunnar inniheldur töfluhúðin einnig:

375 mg tafla: makrógól, pólýsorbit 80, bláan #2/indigókarmín állit (E132)

500 mg tafla: makrógóltalkúm, pólývínýlalkóhol - að hluta hýdrólýserað, gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172)

750 mg tafla: glýserólpríasetat, laktósaeinhýdrat, bláan #1/ bríljant bláan FCF állit (E133) og gulan #5/tartarín állit (E102)

Lýsing á útliti Ranexa og pakkningastærðir

Ranexa forðatöflur eru sporöskjulaga töflur.

375 mg töflurnar eru fölbláar og merktar með 375 öðru megin.

500 mg töflurnar eru ljósappelsínugular og merktar með 500 öðru megin.

750 mg töflurnar eru fölgrænar og merktar með 750 öðru megin.

Ranexa fæst í öskjum sem innihalda 30, 60 eða 100 töflur í þynnuþrimlum eða 60 töflur í plastlyfjaglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

Framleiðandi

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Þýskaland

eða

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað, ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>