

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 375 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 375 mg ranolazin.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett
Lyseblå oval tablett med 375 gravert på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ranexa er indisert hos voksne som tilleggsterapi ved symptomatisk behandling av pasienter med stabil angina pectoris, som ikke er tilstrekkelig kontrollert eller som ikke tåler førstelinje-behandling mot angina (som for eksempel betablokkere og/eller kalsiumantagonister).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ranexa leveres som depottabletter i 375 mg, 500 mg og 750 mg.

Voksne: Anbefalt startdose med Ranexa er 375 mg to ganger daglig. Etter 2–4 uker bør dosen titreres til 500 mg to ganger daglig og, ut fra pasientens respons, titreres videre til en anbefalt maksimaldose på 750 mg to ganger daglig (se pkt. 5.1).

Hvis pasienten får behandlingsrelaterte bivirkninger (f.eks. svimmelhet, kvalme eller oppkast), vil det kunne bli nødvendig å titrere Ranexadosen ned til 500 mg eller 375 mg to ganger om dagen. Hvis symptomene ikke forsvinner etter at dosen er redusert, bør behandlingen seponeres.

Samtidig behandling med CYP3A4- og P-glykoproteinhekkere (P-gp-hekkere): Hos pasienter som behandles med moderate CYP3A4-hekkere (f.eks. diltiazem, flukonazol, erytromycin) eller P-gp-hekkere (f.eks. verapamil, ciklosporin) anbefales forsiktig dosetitrering (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hekkere er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon: Forsiktig dosetitrering anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2). Ranexa er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Forsiktig dosetitrering anbefales hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Ranexa er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre pasienter: Dosetitrering hos eldre bør gjennomføres med varsomhet (se pkt. 4.4). Eldre kan ha forhøyet eksponering for ranolazin på grunn av aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Forekomsten av bivirkninger var høyere blant eldre (se pkt. 4.8).

Lav vekt: Forekomsten av bivirkninger var høyere blant pasienter med lav vekt (≤ 60 kg). Det bør utvises varsomhet ved dosetitrering hos pasienter med lav vekt (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Kongestiv hjertesvikt (Congestive heart failure - CHF): Det bør utvises varsomhet ved dosetitrering hos pasienter med moderat til alvorlig kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse III-IV) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ranexa hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ranexa tabletter bør svelges hele og skal ikke knuses, deles eller tygges. De kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig administrasjon av antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin), eller klasse III (f.eks. dofetilid, sotalol) unntatt amiodaron.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det bør utvises varsomhet ved forskrivning eller opptitrering av ranolazin til pasienter hvor det kan forventes økt eksponering:

- Samtidig administrasjon av moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Samtidig administrasjon av P-gp-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Eldre (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Pasienter med lav kroppsvekt (≤ 60 kg) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Pasienter med moderat til alvorlig CHF (NYHA klasse III–IV) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos pasienter med en kombinasjon av disse faktorene kan det forventes ytterligere økt eksponering. Det er sannsynlig at doseavhengige bivirkninger kan forekomme. Hvis Ranexa gis til pasienter med en kombinasjon av flere av disse faktorene, bør bivirkninger overvåkes jevnlig, og om nødvendig må dosen reduseres og behandlingen avbrytes.

Risiko for økt eksponering som fører til bivirkninger i slike forskjellige undergrupper av pasienter vil være høyere blant pasienter som mangler CYP2D6-aktivitet (langsomme omsettere, "poor metabolisers", PM) enn blant pasienter med evne til CYP2D6-metabolisme (raske omsettere, "extensive metabolisers", EM) (se pkt. 5.2). De ovenstående forsiktighetsreglene er basert på risikoen hos en CYP2D6 PM-pasient, og vil være nødvendige når CYP2D6-status ikke er kjent. Behov for forsiktighetsregler er lavere hos pasienter med status som CYP2D6 EM. Hvis CYP2D6-status for pasienten er fastslått (f.eks. ved genotyping) eller fra før er kjent som EM, kan Ranexa brukes med forsiktighet når pasienten har en kombinasjon av flere av de risikofaktorene som er nevnt ovenfor.

QT-forlengelse: Ranolazin blokkerer I_{Kr} og forlenger QTc-intervallet på en doseavhengig måte. En populasjonsbasert analyse av kombinerte data fra pasienter og friske frivillige viste at stigning i forholdet plasmakonsentrasjon/QTc ble estimert å være 2,4 msek pr. 1000 ng/ml, som omtrent vil tilsvare en 2- til 7-msek økning over plasmakonsentrasjonsområdet for ranolazin 500 til 1000 mg to

ganger daglig. Derfor bør det utvises varsomhet ved behandling av pasienter med forlenget QT-syndrom i anamnesen (medfødt eller i familien), pasienter med kjent ervervet QT-intervallsforlengelse, samt ved behandling av pasienter som behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet (se også pkt. 4.5).

Interaksjoner mellom legemidler: Samtidig administrasjon av CYP3A4-induserere forventes å føre til manglende effekt. Ranexa bør ikke brukes til pasienter som behandles med CYP3A4-induserere (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, prikkperikum (Johannesurt)) (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon: Nyrefunksjonen nedsettes med alderen og det er derfor viktig å kontrollere nyrefunksjonen jevnlig under behandling med ranolazin (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Natrium: dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Virkingen av andre legemidler på ranolazin

CYP3A4- eller P-gp-hemmere: Ranolazin er substrat for cytokrom CYP3A4. Hemmere av CYP3A4 øker plasmakonsentrasjonen av ranolazin. Potensialet for doserelaterte bivirkninger (f.eks. kvalme, svimmelhet) vil også kunne øke med økende plasmakonsentrasjoner. Samtidig behandling med ketokonazol 200 mg to ganger daglig økte AUC for ranolazin 3,0–3,9 ganger under behandling med ranolazin. Samtidig administrasjon av ranolazin med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Grapefruktjuice er også en potent CYP3A4-hemmer.

Diltiazem (180 til 360 mg en gang om dagen), en moderate potent CYP3A4-hemmer, forårsaker doseavhengige økning av gjennomsnittlig steady-state konsentrasjon av ranolazin med 1,5- til 2,4 ganger. Forsiktig dosetitrering av Ranexa anbefales til pasienter som behandles med diltiazem og andre moderat potente hemmere av CYP3A4 (f. eks. erytromycin, flukonazol). Nedtitrering av Ranexa kan være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ranolazin er substrat for P-gp. P-gp-hemmere (f. eks. ciklosporin, verapamil) øker plasmanivået av ranolazin. Verapamil (120 mg tre ganger daglig) øker steady-state-konsentrasjonen av ranolazin 2,2-ganger. Forsiktig dosetitrering av Ranexa anbefales til pasienter som behandles med P-gp-hemmere. Nedtitrering av Ranexa kan være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-induserere: Rifampicin (600 mg en gang daglig) reduserer steady-state konsentrasjonen av ranolazin med omtrent 95 %. Behandling med Ranexa bør ikke startes under administrasjon av CYP3A4-induserere (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, prikkperikum) (se pkt. 4.4).

CYP2D6-hemmere: Ranolazin metaboliseres delvis via CYP2D6; derfor kan hemmere av dette enzymet øke plasmakonsentrasjonen av ranolazin. Den potente CYP2D6-hemmeren paroksetin økte i en dose på 20 mg en gang daglig, steady-state plasmakonsentrasjonen av ranolazin 1000 mg to ganger daglig med i gjennomsnitt 1,2-ganger. Det er ikke nødvendig med dosejustering. Ved et dosenivå på 500 mg to ganger daglig vil samtidig administrasjon av en potent CYP2D6-hemmer kunne gi en økning i AUC for ranolazin på omkring 62 %.

Virkingen av ranolazin på andre legemidler

Ranolazin er en moderat til potent hemmer av P-gp og en lett hemmer av CYP3A4, og kan øke plasmakonsentrasjonen av P-gp eller CYP3A4-substrater. Vevsdistribusjon av legemidler som transporteres av P-gp vil kunne øke.

Dosejustering av sensitive CYP3A4 substrater (f.eks. simvastatin, lovastatin) og CYP3A4 substrater

med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciclosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) kan være nødvendig, da RANEXA kan øke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene.

Tilgjengelige data tyder på at ranolazin er en lett hemmer av CYP2D6. Ranexa 750 mg to ganger daglig økte plasmakonsentrasjonen av metoprolol med en faktor på 1,8. Derfor vil eksponeringen for metoprolol eller andre CYP2D6-substrater (f.eks. propafenon og flekainid eller, i mindre grad tricykliske antidepressiva og antipsykotika) kunne øke ved samtidig administrasjon av Ranexa, og det vil kunne bli nødvendig med lavere dosering av disse legemidlene.

Potensialet for hemming av CYP2B6 har ikke vært evaluert. Det bør utvises varsomhet ved samtidig administrasjon med CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz, cyklofosfamid).

Digoksin: Økning i plasmakonsentrasjonen av digoksin med i gjennomsnitt 1,5 ganger er rapportert ved samtidig administrasjon av Ranexa og digoksin. Derfor bør digoksinnivået overvåkes etter at Ranexabehandling innsettes eller avsluttes.

Simvastatin: Simvastatinmetabolisme og -clearance er avhengig av CYP3A4 i høy grad. Ranexa 1000 mg to ganger om dagen økte plasmakonsentrasjonen av simvastatinlaktone, simvastatinsyre ca. 2-ganger. Rhabdomyolyse har vært assosiert med høye doser av simvastatin og tilfeller av rhabdomyolyse har vært observert etter markedsføring hos pasienter som fikk Ranexa og simvastatin. Begrens dosen av simvastatin til 20 mg en gang daglig hos pasienter som bruker enhver dose av Ranexa.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg to ganger daglig økte C_{max} og AUC for atorvastatin 80 mg én gang daglig henholdsvis ca. 1,4 og 1,3 ganger og endret C_{max} og AUC for atorvastatins metabolitter mindre enn 35 %. Dosebegrensning av atorvastatin og relevant klinisk overvåkning kan vurderes ved bruk av Ranexa.

Dosebegrensning av andre statiner som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. lovastatin), kan vurderes ved bruk av Ranexa.

Takrolimus, ciclosporin, sirolimus, og everolimus: Økt plasmakonsentrasjon av takrolimus, et CYP3A4 substrat, har blitt observert hos pasienter etter administrering av ranolazin. Det er anbefalt at blodverdiene av takrolimus følges opp når Ranexa og takrolimus blir gitt samtidig og at doseringen av takrolimus justeres deretter. Dette er også anbefalt for andre CYP3A4 substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Legemidler som transporteres av organisk kationtransportør-2 (OCT2): Ved samtidig administrasjon av RANEXA 500 mg og 1000 mg to ganger daglig økte metformins plasmaeksponering (1000 mg to ganger daglig) henholdsvis 1,4 og 1,8 ganger hos forsøkspersoner med type 2 diabetes mellitus. Eksponeringen for andre OCT2-substrater, inkludert men ikke begrenset til pindolol og vareniklin, kan påvirkes i tilsvarende grad.

Det foreligger en teoretisk risiko for at samtidig behandling med ranolazin og andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet kan medføre en farmakodynamisk interaksjon og øke den mulige risikoen for ventrikkelarytmier. Eksempler på slike legemidler er visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin), enkelte antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin, samt tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, doksepin, amitriptylin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Det er begrenset mengde data på bruk av ranolazin hos gravide kvinner. Studier hos dyr viste embryotoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Ranexa skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming: Det er ikke kjent om ranolazin skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av ranolazin i melk (for detaljer se

punkt 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Ranexa bør ikke brukes under ammingen.

Fertilitet: I reproduksjonsstudier på dyr har det ikke vært tegn til bivirkninger i forhold til fertilitet (se pkt. 5.3). Effekten av ranolazin på human fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser av Ranexa vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ranexa kan forårsake svimmelhet, uklart syn, diplopi, forvirringstilstand, koordinasjonsforstyrrelser og hallusinasjoner (se pkt. 4.8), noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og til å bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger hos pasienter som får Ranexa har som regel mild til moderat alvorlighetsgrad og vil ofte utvikles i løpet av de første 2 ukene med behandling. Disse ble rapportert under Fase III-delen av det kliniske utviklingsprogrammet, som omfattet i alt 1 030 pasienter med kronisk angina behandlet med Ranexa.

Bivirkningene, som var vurdert til minst å ha en mulig forbindelse med behandlingen, er oppført nedenfor etter kroppsområde, organklasse og absolutt hyppighet. Hyppigheten defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: anoreksi, nedsatt matlyst, dehydrering.

Sjeldne: hyponatremi.

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst, søvnløshet, forvirringstilstand, hallusinasjon.

Sjeldne: desorientering.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: svimmelhet, hodepine.

Mindre vanlige: sløvhets, synkope, hypoestesi, søvnighet, tremor, postural svimmelhet, parestesi.

Sjeldne: amnesi, nedsatt bevissthet, bevisstløshet, koordinasjonsforstyrrelser, endret ganglag, parosmi.

Ikke kjent: myoklonus.

Øyesykdommer

Mindre vanlige: uklart syn, synsforstyrrelser, diplopi.

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: vertigo, tinnitus.

Sjeldne: nedsatt hørsel.

Karsykdommer

Mindre vanlige: hetetokter, hypotensjon.

Sjeldne: perifer kuldefølelse, ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: dyspné, hoste, epistakse

Sjeldne: trangpustethet.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: forstoppelse, kvalme, oppkast.

Mindre vanlige: magesmerter, tørr munn, dyspepsi, flatulens, mageubehag.

Sjeldne: pankreatitt, eroderende duodenitt, oral hypoestesi.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: pruritus, hyperhidrose.

Sjeldne: angioødem, allergisk dermatitt, urtikaria, kaldsvette, utslett.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: smerte i ekstremiteter, muskelspasme, hovne ledd, muskelsvakhet.

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: dysuri, hematuri, kromaturi.

Sjeldne: akutt nyresvikt, urinretensjon.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: erektil dysfunksjon.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: asteni.

Mindre vanlige: tretthet, perifert ødem.

Undersøkelser

Mindre vanlige: økte kreatininverdier i blodet, økte ureaverdier i blodet, forlengelse av QTc-intervallet, økt antall trombocytter eller hvite blodlegemer, vekttap.

Sjeldne: forhøyede leverenzymmer.

Bivirkningsprofilen var i hovedsak lik som i MERLIN-TIMI 36-studien. I denne langtidsstudien ble akutt nyresvikt også rapportert med en forekomst på under 1 % hos placebo- og ranolazinpasienter. Evaluering av pasienter som kan antas å ha høyere risiko for bivirkninger når de behandles med andre legemidler mot angina, f. eks. pasienter med diabetes, hjertesvikt klasse I eller II, eller obstruktiv luftveissykdom, har bekreftet at slike tilstander ikke forbindes med klinisk relevante økning i bivirkningsforekomst.

Det ble observert økt forekomst av bivirkninger blant pasienter som fikk behandling med ranolazin i RIVER-PCI studien (se punkt 5.1) hvor pasienter med ufullstendig revaskularisering etter PCI fikk opp til 1000 mg ranolazin to ganger daglig, eller placebo, i ca. 70 uker. I denne studie ble det rapportert høyere hyppighet av hjertesvikt i gruppen som fikk ranolazin (2,2 % mot 1,0 % i gruppen som fikk placebo). Videre forekom TIA (transitorisk iskemisk anfall) hyppigere blant pasientene som ble behandlet med 1000 mg ranolazin to ganger daglig sammenliknet med gruppen som fikk placebo (henholdsvis 1,0 % og 0,2 %). Forekomsten av slag var imidlertid lik for begge gruppen pasienter (1,7 % for pasienter som fikk ranolazin og 1,5 % for pasienter som fikk placebo).

Eldre pasienter, nedsatt nyrefunksjon og lav kroppsvekt: Generelt var forekomsten av bivirkninger høyere blant eldre pasienter og blant pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Imidlertid var det de samme typer av bivirkninger som ble observert i disse undergruppene som i den totale populasjonen. Blant de oftest rapporterte bivirkningene, forekom følgende bivirkninger oftere med Ranexa (placebokorrigert frekvens) blant eldre pasienter (≥ 75 år) enn blant yngre (< 75 år): forstoppelse (8 % vs. 5 %), kvalme (6 % vs. 3 %), hypotensjon (5 % vs. 1 %), samt oppkast (4 % vs. 1 %).

Blant pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 –80 ml/min) sammenliknet med dem som hadde normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 80 ml/min), var de mest vanlige bivirkningene og placebokorrigerte hyppighet av disse som følger: forstoppelse (8 % vs. 4 %), svimmelhet (7 % vs. 5 %), samt kvalme (4 % vs. 2 %).

Generelt var type og hyppighet av de rapporterte bivirkningene hos pasienter med lav kroppsvekt (≤ 60 kg) tilsvarende det som ble sett hos pasienter med høyere kroppsvekt (> 60 kg); likevel var de placebokorrigerte hyppigheter av følgende bivirkninger høyere i gruppen av pasienter med lav kroppsvekt enn i gruppen med høyere kroppsvekt: kvalme (14 % vs. 2 %), oppkast (6 % vs. 1 %),

samt hypotensjon (4 % vs. 2 %).

Laboratoriefunn: Det er observert lave, ikke kliniske signifikante og reversible økninger i serumkreatininnivået hos friske forsøkspersoner og pasienter som ble behandlet med Ranexa. Ingen nyretoksisitet ble forbundet med disse funnene. En studie av nyrefunksjon hos friske frivillige viste reduksjon i kreatininclearance uten endringer i glomerulær filtrasjonshastighet som var forenlig med hemmet tubulær sekresjon av kreatinin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I en høydose, peroral tolerabilitetsstudie hos anginapasier økte forekomsten av svimmelhet, kvalme og oppkast på en doseavhengig måte. I tillegg til disse bivirkningene ble det i en intravenøs overdoseringsstudie på friske frivillige forsøkspersoner observert diplopi, sløvhets og synkope. Ved overdosering skal pasienten overvåkes nøye og det skal gis symptomatisk og støttende behandling.

Omkring 62 % av ranolazin er bundet til plasmaproteiner, derfor vil det sannsynligvis ikke oppnås fullstendig clearance ved hemodialyse.

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av tilsiktet overdosering med Ranexa, både alene og i kombinasjon med andre legemidler, med dødelig utfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hjertepreparater. ATC-kode: C01EB18

Virkningsmekanisme: Virkningsmekanismen for ranolazin er stort sett ukjent. Ranolazin kan ha en viss antiangina-effekt ved å hemme den sene natriumstrømmen i hjerteceller. Dette reduserer intracellulær natriumakkumulering og vil følgelig redusere intracellulær kalsiumoverbelastning. Ranolazin antas, gjennom virkemekanismen som reduserer den sene natriumstrømmen, å redusere slike intracellulære ione-ubalanse under iskemi. En slik reduksjon i cellulær kalsiumoverbelastning forventes å forbedre myokardrelaksasjon og dermed redusere diastolisk stivhet i venstre ventrikel. Klinisk evidens for at ranolazin hemmer den sene natriumstrømmen foreligger ved en signifikant forkortelse av QTc-intervallet og en forbedring i diastolisk relaksasjon observert i en åpen studie på 5 pasienter med lang QT-syndrom (LQT3 som har mutasjon i SCN5A ΔKPQ-genet).

Disse effektene er ikke avhengige av endringer i hjertefrekvens, blodtrykk eller vasodilatasjon.

Farmakodynamiske effekter

Hemodynamiske effekter: Det ble observert minimale fall i gjennomsnittlig hjertefrekvens (< 2 slag i minuttet) og gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (< 3 mm Hg) hos pasienter som ble behandlet med ranolazin enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler mot angina i kontrollerte kliniske studier.

Elektrokardiografiske effekter: Det er observert dose og plasmakonsentrasjonsavhengige økninger i QTc-intervallet (omkring 6 msek ved 100 mg to ganger daglig), reduksjoner i T-bølgeamplituden, og i enkelte tilfeller hakkete T-bølger, hos pasienter som er behandlet med Ranexa. Disse effektene av ranolazin på overflateelektrokardiogrammer antas å være forårsaket av hemming av den hurtig-

korrigerende kaliumstrømmen, som forlenger det ventrikulære aksjonspotensialet, og av hemming av den sene natriumstrømmen, som forkorter det ventrikulære aksjonspotensialet. En populasjonsanalyse av kombinerte data fra 1 308 pasienter og friske frivillige viste en gjennomsnittlig økning i QTc fra baseline på 2,4 msek pr. 1 000 ng/ml ranolazin plasmakonsentrasjon. Denne verdien er konsistent med data fra pivotale kliniske studier, der gjennomsnittlig endring fra baseline i QTcF (Fridericias korreksjon) etter doser på 500 og 750 mg to ganger daglig, var henholdsvis 1,9 og 4,9 msek. Stigningen er brattere for pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon.

I en stor studie av utfall (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 pasienter med UA/NSTEMI ACS, var det ikke forskjell mellom Ranexa og placebo når det gjaldt risiko for mortalitet av enhver årsak (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), plutselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppighet av symptomatisk dokumenterte arytmier (3,0 % vs. 3,1 %).

Det ble ikke observert proarytmiske effekter blant 3 162 pasienter som ble behandlet med Ranexa ut fra 7 dagers Holter-monitorering i MERLIN-TIMI 36-studien. Det ble sett signifikant lavere forekomst av arytmier blant pasienter som ble behandlet med Ranexa (80 %) vs. placebo (87 %), deriblant ventrikkeltakykardi ≥ 8 slag (5 % vs. 8 %).

Klinisk effekt og sikkerhet: Kliniske studier har vist effekt og sikkerhet for Ranexa i behandling av pasienter med kronisk angina, enten som monoterapi eller hvis nytten av annen behandling mot angina har vært suboptimal.

I den pivotale CARISA-studien ble Ranexa gitt i tillegg til behandling med atenolol 50 mg en gang daglig, amlodipin 5 mg en gang daglig eller diltiazem 180 mg en gang daglig. Åtte hundre og tjuetre pasienter (23 % kvinner) ble randomisert til 12 ukers behandling med Ranexa 750 mg to ganger daglig, 1000 mg to ganger daglig eller placebo. Ranexa ble vist å ha større effekt enn placebo når det gjaldt å forlenge treningstid ved trough over 12 uker ved begge undersøkte dosenivåer når det ble brukt som tilleggsbehandling. Det var likevel ingen forskjell i treningstid mellom de to dosenivåene (24 sekunder sammenlignet med placebo; $p \leq 0,03$).

Ranexa førte til signifikant reduksjon i antall anginaanfall pr uke og forbruket av korttidsvirkende nitroglyserin sammenlignet med placebo. Det ble ikke sett toleranseutvikling for ranolazin i løpet av behandlingen og heller ikke noen rebound-økning i antall anginaanfall etter plutselig seponering. Bedringen i treningstid var for kvinner omkring 33 % av verdien for menn ved et dosenivå på 1000 mg to ganger daglig. Likevel hadde kvinner og menn tilsvarende reduksjon i hyppigheten av anginaanfall og forbruk av nitroglyserin. Gitt de doseavhengige bivirkningene og lik effekt ved 750 og 1000 mg to ganger daglig, anbefales en maksimumsdose på 750 mg to ganger daglig.

I en annen studie, ERICA, ble Ranexa lagt til behandling med amlodipin 10 mg en gang daglig (høyeste dose i henhold til preparatomtalen). Fem hundre og sekstifem pasienter ble randomisert til en startdose Ranexa på 500 mg to ganger daglig eller placebo i en uke, etterfulgt av 6 uker med Ranexabehandling 1000 mg to ganger daglig eller placebo, i tillegg til samtidig behandling med amlodipin 10 mg en gang daglig. Dessuten fikk også 45 % av studiepopulasjonen langtidsvirkende nitrater. Ranexa førte til signifikant reduksjon i antallet anginaanfall i uke ($p = 0,028$) og forbruket av korttidsvirkende nitroglyserin ($p = 0,014$) sammenlignet med placebo. Både gjennomsnittlig antall anginaanfall og forbruket av nitroglyserintabletter falt med omkring 1 i uke.

I den største dosebestemmende studien, MARISA, ble ranolazin brukt som monoterapi. Ett hundre og nittien pasienter ble randomisert til behandling med Ranexa 500 mg to ganger daglig, 1000 mg to ganger daglig, 1500 mg to ganger daglig, og tilsvarende placebo, alt i én uke i et cross-over design. Ranexa var signifikant overlegen i forhold til placebo når det gjaldt å forlenge treningstiden, tid til angina, samt tid til 1 mm depresjon av ST-segmentet ved alle undersøkte doser, med et observert dose-respons forhold. Forbedringene i treningstiden var statistisk signifikante sammenlignet med placebo for alle tre doser av ranolazin fra 24 sekunder ved 500 mg to ganger daglig til 46 sekunder ved 1500 mg to ganger daglig, og viser en doserelatert respons. I denne studien var treningstiden lengst i 1500 mg-gruppen; imidlertid var det en ikke-proporsjonal økning i bivirkninger og doseringen på 1500 mg ble ikke undersøkt ytterligere.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) hos 6 560 pasienter med UA/NSTEMI ACS, var det ingen forskjell i risikoen for mortalitet av alle årsaker (relativ risiko for ranolazin: placebo 0,99), plutselig hjertedødsfall (relativ risiko for ranolazin: placebo 0,87) eller hyppigheten av symptomatisk dokumenterte arytmier (3,0 % kontra 3,1 %) mellom Ranexa og placebo når de ble lagt til standard medisinsk behandling (deriblant betablokkere, kalsiumkanalblokkere, nitrater, blodplatehemmende midler, lipidsenkende legemidler og ACE-hemmere). Omtrent halvparten av pasientene ved MERLIN-TIMI 36 hadde tidligere angina. Resultatene viste at treningstiden var 31 sekunder lengre hos ranolazinpasientene kontra placebo-pasientene ($p = 0,002$). Seattle Angina Questionnaire viste signifikante effekter på flere dimensjoner, inkludert anginahyppighet ($p < 0,001$) sammenliknet med placebobehandlede pasienter.

Bare en liten andel av de inkluderte pasientene i de kontrollerte kliniske studiene var ikke-hvite; derfor kan det ikke trekkes konklusjoner om effekt og sikkerhet blant ikke-hvite.

Det ble gjennomført en fase 3, dobbelblind, placebokontrollert og endepunktdrevet studie (RIVER-PCI) med 2604 pasienter ≥ 18 år som hadde en historie med kronisk angina og ufullstendig revaskularisering etter perkutan koronarintervensjon (PCI). Pasientene ble opptitrert til 1000 mg to ganger daglig (en dosering som ikke er godkjent i den nåværende preparatomtalen). Ingen vesentlige forskjeller oppsto i det primære sammensatte endepunktet (tid til første hendelse med iskemidrevet revaskularisering eller iskemidrevet sykehusinnleggelse uten revaskularisering) i gruppen som fikk ranolazin (26,2 %) sammenliknet med placebogruppen (28,3 %), hasardratio 0,95, 95 % KI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Risiko for totaldødelighet, kardiovaskulær død eller større kardiovaskulær hendelse (MACE) og hjertesviktrelatert sykehusinnleggelse var lik for behandlingsgruppene i befolkningen som helhet. MACE ble imidlertid rapportert hyppigere for pasienter ≥ 75 år som var blitt behandlet med ranolazin sammenliknet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 17,0 % og 11,3 %). Videre var det høyere totaldødelighet målt i antall dødsfall blant pasienter ≥ 75 år (9,2 % sammenliknet med 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroral administrasjon av Ranexa, kan maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) typisk observeres etter 2 til 6 timer. Steady state nås som regel i løpet av 3 dager med dosering to ganger daglig.

Absorpsjon: Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for ranolazin etter peroral administrasjon av ranolazintabletter med umiddelbar frisetting varierte fra 35–50 %, med stor interindividuell variabilitet. Ranexa-eksponeringen øker mer enn proporsjonalt med dosen. Det var en økning på 2,5 til 3 ganger i steady-state AUC da dosen ble økt fra 500 mg til 1000 mg to ganger daglig. I en farmakokinetisk studie på friske frivillige var steady-state $C_{\max}$ i gjennomsnitt cirka 1770 (SD 1040) ng/ml, mens steady-state AUC_{0-12} i gjennomsnitt var 13 700 (SD 8 290) ng x t/ml etter en dose på 500 mg to ganger daglig. Inntak av mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon av ranolazin.

Distribusjon: Omkring 62 % av ranolazin er bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig alfa-1-surt glykoprotein og i mindre grad til albumin. Gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum (V_{ss}) er omkring 180 l.

Eliminasjon: Ranolazin elimineres hovedsakelig ved metabolisme. Mindre enn 5 % av dosen skilles ut uendret i urin og feces. Etter peroral administrasjon av en enkelt dose på 500 mg med [14 C]-ranolazin til friske forsøkspersoner ble 73 % av radioaktiviteten gjenvunnet i urinen og 25 % i feces.

Clearance av ranolazin er doseavhengig, og synker med økende dose. Eliminasjonshalveringstiden er omkring 2–3 timer etter intravenøs administrasjon. Terminal halveringstid ved steady-state etter peroral administrasjon av ranolazin er omkring 7 timer, på grunn av at eliminasjonen er begrenset av absorpsjonshastigheten.

Biotransformasjon: Ranolazin gjennomgår hurtig og omfattende metabolisme. Hos friske unge voksne

står ranolazin for omkring 13 % av radioaktiviteten i plasma etter en enkelt peroral dose på 500 mg av [¹⁴C]-ranolazin. Et større antall metabolitter er identifisert i human plasma (47 metabolitter), urin (> 100 metabolitter) og feces (25 metabolitter). Fjorten primære omsetningsveier er identifisert, hvor O-demetylering og N-dealkylering er de viktigste. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer tyder på at ranolazin hovedsakelig metaboliseres ved CYP3A4, men også ved CYP2D6. Ved 500 mg to ganger daglig hadde personer uten CYP2D6-aktivitet (langsomme omsettere, "poor metabolisers", PM) 62 % høyere AUC enn personer med CYP2D6-metaboliserende evne (raske omsettere, "extensive metabolisers", EM). Tilsvarende forskjell ved 1000 mg to ganger daglig var 25 %.

Særskilte populasjoner

Påvirkningen fra forskjellige faktorer på farmakokinetikken til ranolazin ble vurdert i en populasjonsfarmakokinetisk evaluering av 928 angina pasienter og friske frivillige.

Kjønnsbetingede effekter: Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiske parametre.

Eldre pasienter: Alder alene hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiske parametre. Likevel kan eldre pasienter ha forsterket eksponering for ranolazin på grunn av aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon.

Kroppsvekt: Sammenlignet med pasienter med en kroppsvekt på 70 kg ble eksponeringen estimert til å være omkring 1,4 ganger høyere i pasienter med en kroppsvekt på 40 kg.

CHF: CHF NYHA klasse III og IV ble antatt å ha omkring 1,3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner.

Nedsatt nyrefunksjon: I en studie for å vurdere påvirkningen av nyrefunksjon på farmakokinetikken til ranolazin, var AUC for ranolazin i gjennomsnitt 1,7 til 2 ganger høyere hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Det var stor interindividuell variabilitet i AUC blant pasienter med nedsatt nyrefunksjon. AUC for metabolitter økte med fallende nyrefunksjon. AUC for en farmakologisk aktiv ranolazinmetabolitt var 5 ganger forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble det estimert en økning på 1,2 ganger i ranolazineksponering hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 40 ml/min). Blant pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10–30 ml/min), ble det estimert en økning på 1,3 til 1,8 ganger i eksponering for ranolazin.

Påvirkning fra dialyse på farmakokinetikken til ranolazin er ikke evaluert.

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken til ranolazin er vurdert i pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ranolazin AUC var upåvirket hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, men økte 1,8 ganger hos pasienter med moderat nedsettelse. QT-forlengelse var mer uttalt hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon: Farmakokinetiske parametre for ranolazin er ikke undersøkt i den pediatriske befolkningen (< 18 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som er sett hos dyr i nivåer som kan sammenlignes med klinisk eksponering, var som følger: Ranolazin var forbundet med kramper og økt mortalitet blant rotter og hunder ved plasmakonsentrasjoner som var omkring 3 ganger høyere enn ved den foreslåtte maksimale kliniske dosen.

Kroniske toksisitetsstudier på rotter tydet på at behandlingen kunne forbindes med endringer i binyrene ved en eksponering noe høyere enn det som kan ses hos kliniske pasienter. Denne effekten forbindes med økte konsentrasjoner av kolesterol i plasma. Ingen tilsvarende endringer er påvist hos mennesker. Det er ikke notert påvirkning på den adrenokortikale akse hos mennesker.

Ved langtids karsinogenisitetstudier ved ranolazindoser opp til 50 mg/kg/dag (150 mg/m²/dag) i mus og 150 mg/kg/dag (900 mg/m²/dag) i rotter ble det ikke sett relevante økninger i forekomsten av noen tumortyper. Disse dosene tilsvarer henholdsvis 0,1 og 0,8 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker på 2 gram beregnet ut fra en mg/m² basis, og representerer den maksimale tolererte dosen i disse arter.

I hann- og hunnrotter hadde oral administrering av ranolazin som medførte eksponering (AUC) som var henholdsvis 3,6 eller 6,6 ganger høyere enn det som forventes hos mennesker ingen innvirkning på fruktbarheten.

Studier på embryoføtal toksisitet ble gjennomført på rotter og kaniner. Ingen effekt ble observert på kaninfostre når de drektige hunnene ble eksponert for ranolazin-nivåer (AUC) i plasma som svarte til forventede nivåer hos mennesker. I rotter observerte man ingen effekt på rotteembryoer når de drektige hunnene ble eksponert for nivåer som var 2 ganger større (AUC) enn forventet hos mennesker, mens nedsatt føtal vekt og redusert bendannelse ble registrert når drektige hunner ble eksponert for doser som var 7,5 ganger høyere enn det som ble registrert hos mennesker. Det ble ikke registrert dødelighet etter fødsel blant rotteunger når diegivende hunnrotter ble eksponert for nivåer som var 1,3 ganger høyere enn forventet hos mennesker, mens det ble registrert dødelighet etter fødsel når hunnrotter ble eksponert for nivåer som var 3 ganger høyere, samtidig som man påviste at ranolazin ble skilt ut i melken fra diegivende hunnrotter. Det ble ikke observert noen bivirkninger på nyfødte rotteunger ved eksponeringsnivåer som svarer til nivåer registrert hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hjelpestoffer for alle depottabletter med ranolazin:

Karnaubavoks
Hypromellose
Magnesiumstearat
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumhydroksid
Titandioksid

Andre hjelpestoffer for tablett 375 mg:

Makrogol
Polysorbat 80
Blått #2/Indigokarminaluminiumslakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning 5 år
Flaske 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger med 15 eller 20 tabletter pr. blisterkort. Hver kartong inneholder 2, 3, eller 5 blisterkort (30, 60, eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaske med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. juli 2008
Dato for siste fornyelse: 06. mars 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 500 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg ranolazin.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett
Lys oransje oval tablett med 500 gravert på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ranexa er indisert hos voksne som tilleggsterapi ved symptomatisk behandling av pasienter med stabil angina pectoris, som ikke er tilstrekkelig kontrollert eller som ikke tåler førstelinje-behandling mot angina (som for eksempel betablokkere og/eller kalsiumantagonister).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ranexa leveres som depottabletter i 375 mg, 500 mg og 750 mg.

Voksne: Anbefalt startdose med Ranexa er 375 mg to ganger daglig. Etter 2–4 uker bør dosen titreres til 500 mg to ganger daglig og, ut fra pasientens respons, titreres videre til en anbefalt maksimaldose på 750 mg to ganger daglig (se pkt. 5.1).

Hvis pasienten får behandlingsrelaterte bivirkninger (f.eks. svimmelhet, kvalme eller oppkast), vil det kunne bli nødvendig å titrere Ranexadosen ned til 500 mg eller 375 mg to ganger om dagen. Hvis symptomene ikke forsvinner etter at dosen er redusert, bør behandlingen seponeres.

Samtidig behandling med CYP3A4- og P-glykoproteinhekkere (P-gp-hekkere): Hos pasienter som behandles med moderate CYP3A4-hekkere (f.eks. diltiazem, flukonazol, erytromycin) eller P-gp-hekkere (f.eks. verapamil, ciklosporin) anbefales forsiktig dosetitrering (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hekkere er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon: Forsiktig dosetitrering anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2). Ranexa er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Forsiktig dosetitrering anbefales hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Ranexa er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre pasienter: Dosetitrering hos eldre bør gjennomføres med varsomhet (se pkt. 4.4). Eldre kan ha forhøyet eksponering for ranolazin på grunn av aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Forekomsten av bivirkninger var høyere blant eldre (se pkt. 4.8).

Lav vekt: Forekomsten av bivirkninger var høyere blant pasienter med lav vekt (≤ 60 kg). Det bør utvises varsomhet ved dosetitrering hos pasienter med lav vekt (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Kongestiv hjertesvikt (Congestive heart failure - CHF): Det bør utvises varsomhet ved dosetitrering hos pasienter med moderat til alvorlig kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse III-IV) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ranexa hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ranexa tabletter bør svelges hele og skal ikke knuses, deles eller tygges. De kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig administrasjon av antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin), eller klasse III (f.eks. dofetilid, sotalol) unntatt amiodaron.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det bør utvises varsomhet ved forskrivning eller opptitrering av ranolazin til pasienter hvor det kan forventes økt eksponering:

- Samtidig administrasjon av moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Samtidig administrasjon av P-gp-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Eldre (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Pasienter med lav kroppsvekt (≤ 60 kg) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Pasienter med moderat til alvorlig CHF (NYHA klasse III–IV) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos pasienter med en kombinasjon av disse faktorene kan det forventes ytterligere økt eksponering. Det er sannsynlig at doseavhengige bivirkninger kan forekomme. Hvis Ranexa gis til pasienter med en kombinasjon av flere av disse faktorene, bør bivirkninger overvåkes jevnlig, og om nødvendig må dosen reduseres og behandlingen avbrytes.

Risiko for økt eksponering som fører til bivirkninger i slike forskjellige undergrupper av pasienter vil være høyere blant pasienter som mangler CYP2D6-aktivitet (langsomme omsettere, "poor metabolisers", PM) enn blant pasienter med evne til CYP2D6-metabolisme (raske omsettere, "extensive metabolisers", EM) (se pkt. 5.2). De ovenstående forsiktighetsreglene er basert på risikoen hos en CYP2D6 PM-pasient, og vil være nødvendige når CYP2D6-status ikke er kjent. Behov for forsiktighetsregler er lavere hos pasienter med status som CYP2D6 EM. Hvis CYP2D6-status for pasienten er fastslått (f.eks. ved genotyping) eller fra før er kjent som EM, kan Ranexa brukes med forsiktighet når pasienten har en kombinasjon av flere av de risikofaktorene som er nevnt ovenfor.

QT-forlengelse: Ranolazin blokkerer I_{Kr} og forlenger QTc-intervallet på en doseavhengig måte. En populasjonsbasert analyse av kombinerte data fra pasienter og friske frivillige viste at stigning i forholdet plasmakonsentrasjon/QTc ble estimert å være 2,4 msek pr. 1000 ng/ml, som omtrent vil tilsvare en 2- til 7-msek økning over plasmakonsentrasjonsområdet for ranolazin 500 til 1000 mg to

ganger daglig. Derfor bør det utvises varsomhet ved behandling av pasienter med forlenget QT-syndrom i anamnesen (medfødt eller i familien), pasienter med kjent ervervet QT-intervallsforlengelse, samt ved behandling av pasienter som behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet (se også pkt. 4.5).

Interaksjoner mellom legemidler: Samtidig administrasjon av CYP3A4-induserere forventes å føre til manglende effekt. Ranexa bør ikke brukes til pasienter som behandles med CYP3A4-induserere (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, prikkperikum (Johannesurt)) (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon: Nyrefunksjonen nedsettes med alderen og det er derfor viktig å kontrollere nyrefunksjonen jevnlig under behandling med ranolazin (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Natrium: dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Virkingen av andre legemidler på ranolazin

CYP3A4- eller P-gp-hemmere: Ranolazin er substrat for cytokrom CYP3A4. Hemmere av CYP3A4 øker plasmakonsentrasjonen av ranolazin. Potensialet for doserelaterte bivirkninger (f.eks. kvalme, svimmelhet) vil også kunne øke med økende plasmakonsentrasjoner. Samtidig behandling med ketokonazol 200 mg to ganger daglig økte AUC for ranolazin 3,0–3,9 ganger under behandling med ranolazin. Samtidig administrasjon av ranolazin med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Grapefruktjuice er også en potent CYP3A4-hemmer.

Diltiazem (180 til 360 mg en gang om dagen), en moderate potent CYP3A4-hemmer, forårsaker doseavhengige økning av gjennomsnittlig steady-state konsentrasjon av ranolazin med 1,5- til 2,4 ganger. Forsiktig dosetitrering av Ranexa anbefales til pasienter som behandles med diltiazem og andre moderat potente hemmere av CYP3A4 (f. eks. erytromycin, flukonazol). Nedtitrering av Ranexa kan være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ranolazin er substrat for P-gp. P-gp-hemmere (f. eks. ciklosporin, verapamil) øker plasmanivået av ranolazin. Verapamil (120 mg tre ganger daglig) øker steady-state-konsentrasjonen av ranolazin 2.2-ganger. Forsiktig dosetitrering av Ranexa anbefales til pasienter som behandles med P-gp-hemmere. Nedtitrering av Ranexa kan være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-induserere: Rifampicin (600 mg en gang daglig) reduserer steady-state konsentrasjonen av ranolazin med omtrent 95 %. Behandling med Ranexa bør ikke startes under administrasjon av CYP3A4-induserere (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, prikkperikum) (se pkt. 4.4).

CYP2D6-hemmere: Ranolazin metaboliseres delvis via CYP2D6; derfor kan hemmere av dette enzymet øke plasmakonsentrasjonen av ranolazin. Den potente CYP2D6-hemmeren paroksetin økte, i en dose på 20 mg en gang daglig, steady-state plasmakonsentrasjonen av ranolazin 1000 mg to ganger daglig med i gjennomsnitt 1.2-ganger. Det er ikke nødvendig med dosejustering. Ved et dosenivå på 500 mg to ganger daglig vil samtidig administrasjon av en potent CYP2D6-hemmer kunne gi en økning i AUC for ranolazin på omkring 62 %.

Virkingen av ranolazin på andre legemidler

Ranolazin er en moderat til potent hemmer av P-gp og en lett hemmer av CYP3A4, og kan øke plasmakonsentrasjonen av P-gp eller CYP3A4-substrater. Vevsdistribusjon av legemidler som transporteres av P-gp vil kunne øke.

Dosejustering av sensitive CYP3A4 substrater (f.eks. simvastatin, lovastatin) og CYP3A4 substrater

med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciclosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) kan være nødvendig, da RANEXA kan øke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene.

Tilgjengelige data tyder på at ranolazin er en lett hemmer av CYP2D6. Ranexa 750 mg to ganger daglig økte plasmakonsentrasjonen av metoprolol med en faktor på 1,8. Derfor vil eksponeringen for metoprolol eller andre CYP2D6-substrater (f.eks. propafenon og flekainid eller, i mindre grad tricykliske antidepressiva og antipsykotika) kunne øke ved samtidig administrasjon av Ranexa, og det vil kunne bli nødvendig med lavere dosering av disse legemidlene.

Potensialet for hemming av CYP2B6 har ikke vært evaluert. Det bør utvises varsomhet ved samtidig administrasjon med CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz, cyklofosfamid).

Digoksin: Økning i plasmakonsentrasjonen av digoksin med i gjennomsnitt 1,5 ganger er rapportert ved samtidig administrasjon av Ranexa og digoksin. Derfor bør digoksinnivået overvåkes etter at Ranexabehandling innsettes eller avsluttes.

Simvastatin: Simvastatinmetabolisme og -clearance er avhengig av CYP3A4 i høy grad. Ranexa 1000 mg to ganger om dagen økte plasmakonsentrasjonen av simvastatinlaktone, simvastatinsyre ca. 2 ganger. Rhabdomyolyse har vært assosiert med høye doser av simvastatin og tilfeller av rhabdomyolyse har vært observert etter markedsføring hos pasienter som fikk Ranexa og simvastatin. Begrens dosen av simvastatin til 20 mg en gang daglig hos pasienter som bruker enhver dose av Ranexa.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg to ganger daglig økte C_{max} og AUC for atorvastatin 80 mg én gang daglig henholdsvis ca. 1,4 og 1,3 ganger og endret C_{max} og AUC for atorvastatins metabolitter mindre enn 35 %. Dosebegrensning av atorvastatin og relevant klinisk overvåkning kan vurderes ved bruk av Ranexa.

Dosebegrensning av andre statiner som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. lovastatin), kan vurderes ved bruk av Ranexa.

Takrolimus, ciclosporin, sirolimus, og everolimus: Økt plasmakonsentrasjon av takrolimus, et CYP3A4 substrat, har blitt observert hos pasienter etter administrering av ranolazin. Det er anbefalt at blodverdiene av takrolimus følges opp når Ranexa og takrolimus blir gitt samtidig og at doseringen av takrolimus justeres deretter. Dette er også anbefalt for andre CYP3A4 substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Legemidler som transporteres av organisk kationtransportør-2 (OCT2): Ved samtidig administrasjon av RANEXA 500 mg og 1000 mg to ganger daglig økte metformins plasmaeksponering (1000 mg to ganger daglig) henholdsvis 1,4 og 1,8 ganger hos forsøkspersoner med type 2 diabetes mellitus. Eksponeringen for andre OCT2-substrater, inkludert men ikke begrenset til pindolol og vareniklin, kan påvirkes i tilsvarende grad.

Det foreligger en teoretisk risiko for at samtidig behandling med ranolazin og andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet kan medføre en farmakodynamisk interaksjon og øke den mulige risikoen for ventrikkelarytmier. Eksempler på slike legemidler er visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin), enkelte antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin, samt tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, doksepin, amitriptylin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Det er begrenset mengde data på bruk av ranolazin hos gravide kvinner. Studier hos dyr viste embryotoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Ranexa skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming: Det er ikke kjent om ranolazin skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av ranolazin i melk (for detaljer se

punkt 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Ranexa bør ikke brukes under ammingen.

Fertilitet: I reproduksjonsstudier på dyr har det ikke vært tegn til bivirkninger i forhold til fertilitet (se pkt. 5.3). Effekten av ranolazin på human fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser av Ranexa vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ranexa kan forårsake svimmelhet, uklart syn, diplopi, forvirringstilstand, koordinasjonsforstyrrelser og hallusinasjoner (se pkt. 4.8), noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og til å bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger hos pasienter som får Ranexa har som regel mild til moderat alvorlighetsgrad og vil ofte utvikles i løpet av de første 2 ukene med behandling. Disse ble rapportert under Fase III-delen av det kliniske utviklingsprogrammet, som omfattet i alt 1 030 pasienter med kronisk angina behandlet med Ranexa.

Bivirkningene, som var vurdert til minst å ha en mulig forbindelse med behandlingen, er oppført nedenfor etter kroppsområde, organklasse og absolutt hyppighet. Hyppigheten defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: anoreksi, nedsatt matlyst, dehydrering.

Sjeldne: hyponatremi.

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst, søvnløshet, forvirringstilstand, hallusinasjon.

Sjeldne: desorientering.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: svimmelhet, hodepine.

Mindre vanlige: sløvhets, synkope, hypoestesi, søvnighet, tremor, postural svimmelhet, parestesi.

Sjeldne: amnesi, nedsatt bevissthet, bevisstløshet, koordinasjonsforstyrrelser, endret ganglag, parosmi.

Ikke kjent: myoklonus.

Øyesykdommer

Mindre vanlige: uklart syn, synsforstyrrelser, diplopi.

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: vertigo, tinnitus.

Sjeldne: nedsatt hørsel.

Karsykdommer

Mindre vanlige: hetetokter, hypotensjon.

Sjeldne: perifer kuldefølelse, ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: dyspné, hoste, epistakse

Sjeldne: trangpustethet.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: forstoppelse, kvalme, oppkast.

Mindre vanlige: magesmerter, tørr munn, dyspepsi, flatulens, mageubehag.

Sjeldne: pankreatitt, eroderende duodenitt, oral hypoestesi.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: pruritus, hyperhidrose.

Sjeldne: angioødem, allergisk dermatitt, urtikaria, kaldsvette, utslett.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: smerte i ekstremiteter, muskelspasme, hovne ledd, muskelsvakhet.

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: dysuri, hematuri, kromaturi.

Sjeldne: akutt nyresvikt, urinretensjon.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: erektil dysfunksjon.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: asteni.

Mindre vanlige: tretthet, perifert ødem.

Undersøkelser

Mindre vanlige: økte kreatininverdier i blodet, økte ureaverdier i blodet, forlengelse av QTc-intervallet, økt antall trombocytter eller hvite blodlegemer, vekttap.

Sjeldne: forhøyede leverenzymer.

Bivirkningsprofilen var i hovedsak lik som i MERLIN-TIMI 36-studien. I denne langtidsstudien ble akutt nyresvikt også rapportert med en forekomst på under 1 % hos placebo- og ranolazinpasienter. Evaluering av pasienter som kan antas å ha høyere risiko for bivirkninger når de behandles med andre legemidler mot angina, f. eks. pasienter med diabetes, hjertesvikt klasse I eller II, eller obstruktiv luftveissykdom, har bekreftet at slike tilstander ikke forbindes med klinisk relevante økning i bivirkningsforekomst.

Det ble observert økt forekomst av bivirkninger blant pasienter som fikk behandling med ranolazin i RIVER-PCI studien (se punkt 5.1) hvor pasienter med ufullstendig revaskularisering etter PCI fikk opp til 1000 mg ranolazin to ganger daglig, eller placebo, i ca. 70 uker. I denne studie ble det rapportert høyere hyppighet av hjertesvikt i gruppen som fikk ranolazin (2,2 % mot 1,0 % i gruppen som fikk placebo). Videre forekom TIA (transitorisk iskemisk anfall) hyppigere blant pasientene som ble behandlet med 1000 mg ranolazin to ganger daglig sammenliknet med gruppen som fikk placebo (henholdsvis 1,0 % og 0,2 %). Forekomsten av slag var imidlertid lik for begge gruppen pasienter (1,7 % for pasienter som fikk ranolazin og 1,5 % for pasienter som fikk placebo).

Eldre pasienter, nedsatt nyrefunksjon og lav kroppsvekt: Generelt var forekomsten av bivirkninger høyere blant eldre pasienter og blant pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Imidlertid var det de samme typer av bivirkninger som ble observert i disse undergruppene som i den totale populasjonen. Blant de oftest rapporterte bivirkningene, forekom følgende bivirkninger oftere med Ranexa (placebokorrigert frekvens) blant eldre pasienter (≥ 75 år) enn blant yngre (< 75 år): forstoppelse (8 % vs. 5 %), kvalme (6 % vs. 3 %), hypotensjon (5 % vs. 1 %), samt oppkast (4 % vs. 1 %).

Blant pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 –80 ml/min) sammenliknet med dem som hadde normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 80 ml/min), var de mest vanlige bivirkningene og placebokorrigerte hyppighet av disse som følger: forstoppelse (8 % vs. 4 %), svimmelhet (7 % vs. 5 %), samt kvalme (4 % vs. 2 %).

Generelt var type og hyppighet av de rapporterte bivirkningene hos pasienter med lav kroppsvekt (≤ 60 kg) tilsvarende det som ble sett hos pasienter med høyere kroppsvekt (> 60 kg); likevel var de placebokorrigerte hyppigheter av følgende bivirkninger høyere i gruppen av pasienter med lav kroppsvekt enn i gruppen med høyere kroppsvekt: kvalme (14 % vs. 2 %), oppkast (6 % vs. 1 %),

samt hypotensjon (4 % vs. 2 %).

Laboratoriefunn: Det er observert lave, ikke kliniske signifikante og reversible økninger i serumkreatininnivået hos friske forsøkspersoner og pasienter som ble behandlet med Ranexa. Ingen nyretoksisitet ble forbundet med disse funnene. En studie av nyrefunksjon hos friske frivillige viste reduksjon i kreatininclearance uten endringer i glomerulær filtrasjonshastighet som var forenlig med hemmet tubulær sekresjon av kreatinin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I en høydose, peroral tolerabilitetsstudie hos anginapasier økte forekomsten av svimmelhet, kvalme og oppkast på en doseavhengig måte. I tillegg til disse bivirkningene ble det i en intravenøs overdoseringsstudie på friske frivillige forsøkspersoner observert diplopi, sløvhets og synkope. Ved overdosering skal pasienten overvåkes nøye og det skal gis symptomatisk og støttende behandling.

Omkring 62 % av ranolazin er bundet til plasmaproteiner, derfor vil det sannsynligvis ikke oppnås fullstendig clearance ved hemodialyse.

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av tilsiktet overdosering med Ranexa, både alene og i kombinasjon med andre legemidler, med dødelig utfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hjertepreparater. ATC-kode: C01EB18

Virkningsmekanisme: Virkningsmekanismen for ranolazin er stort sett ukjent. Ranolazin kan ha en viss antiangina-effekt ved å hemme den sene natriumstrømmen i hjerteceller. Dette reduserer intracellulær natriumakkumulering og vil følgelig redusere intracellulær kalsiumoverbelastning. Ranolazin antas, gjennom virkemekanismen som reduserer den sene natriumstrømmen, å redusere slike intracellulære ione-ubalanse under iskemi. En slik reduksjon i cellulær kalsiumoverbelastning forventes å forbedre myokardrelaksasjon og dermed redusere diastolisk stivhet i venstre ventrikel. Klinisk evidens for at ranolazin hemmer den sene natriumstrømmen foreligger ved en signifikant forkortelse av QTc-intervallet og en forbedring i diastolisk relaksasjon observert i en åpen studie på 5 pasienter med lang QT-syndrom (LQT3 som har mutasjon i SCN5A ΔKPQ-genet).

Disse effektene er ikke avhengige av endringer i hjertefrekvens, blodtrykk eller vasodilatasjon.

Farmakodynamiske effekter

Hemodynamiske effekter: Det ble observert minimale fall i gjennomsnittlig hjertefrekvens (< 2 slag i minuttet) og gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (< 3 mm Hg) hos pasienter som ble behandlet med ranolazin enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler mot angina i kontrollerte kliniske studier.

Elektrokardiografiske effekter: Det er observert dose og plasmakonsentrasjonsavhengige økninger i QTc-intervallet (omkring 6 msek ved 100 mg to ganger daglig), reduksjoner i T-bølgeamplituden, og i enkelte tilfeller hakkete T-bølger, hos pasienter som er behandlet med Ranexa. Disse effektene av ranolazin på overflateelektrokardiogrammer antas å være forårsaket av hemming av den hurtig-

korrigerende kaliumstrømmen, som forlenger det ventrikulære aksjonspotensialet, og av hemming av den sene natriumstrømmen, som forkorter det ventrikulære aksjonspotensialet. En populasjonsanalyse av kombinerte data fra 1 308 pasienter og friske frivillige viste en gjennomsnittlig økning i QTc fra baseline på 2,4 msek pr. 1 000 ng/ml ranolazin plasmakonsentrasjon. Denne verdien er konsistent med data fra pivotale kliniske studier, der gjennomsnittlig endring fra baseline i QTcF (Fridericias korreksjon) etter doser på 500 og 750 mg to ganger daglig, var henholdsvis 1,9 og 4,9 msek. Stigningen er brattere for pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon.

I en stor studie av utfall (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 pasienter med UA/NSTEMI ACS, var det ikke forskjell mellom Ranexa og placebo når det gjaldt risiko for mortalitet av enhver årsak (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), plutselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppighet av symptomatisk dokumenterte arytmier (3,0 % vs. 3,1 %).

Det ble ikke observert proarytmiske effekter blant 3 162 pasienter som ble behandlet med Ranexa ut fra 7 dagers Holter-monitorering i MERLIN-TIMI 36-studien. Det ble sett signifikant lavere forekomst av arytmier blant pasienter som ble behandlet med Ranexa (80 %) vs. placebo 873 %), deriblant ventrikkeltakykardi ≥ 8 slag (5 % vs. 8 %).

Klinisk effekt og sikkerhet: Kliniske studier har vist effekt og sikkerhet for Ranexa i behandling av pasienter med kronisk angina, enten som monoterapi eller hvis nytten av annen behandling mot angina har vært suboptimal.

I den pivotale CARISA-studien ble Ranexa gitt i tillegg til behandling med atenolol 50 mg en gang daglig, amlodipin 5 mg en gang daglig eller diltiazem 180 mg en gang daglig. Åtte hundre og tjuetre pasienter (23 % kvinner) ble randomisert til 12 ukers behandling med Ranexa 750 mg to ganger daglig, 1000 mg to ganger daglig eller placebo. Ranexa ble vist å ha større effekt enn placebo når det gjaldt å forlenge treningstid ved trough over 12 uker ved begge undersøkte dosenivåer når det ble brukt som tilleggsbehandling. Det var likevel ingen forskjell i treningstid mellom de to dosenivåene (24 sekunder sammenlignet med placebo; $p \leq 0,03$).

Ranexa førte til signifikant reduksjon i antall anginaanfall pr uke og forbruket av korttidsvirkende nitroglyserin sammenlignet med placebo. Det ble ikke sett toleranseutvikling for ranolazin i løpet av behandlingen og heller ikke noen rebound-økning i antall anginaanfall etter plutselig seponering. Bedringen i treningstid var for kvinner omkring 33 % av verdien for menn ved et dosenivå på 1000 mg to ganger daglig. Likevel hadde kvinner og menn tilsvarende reduksjon i hyppigheten av anginaanfall og forbruk av nitroglyserin. Gitt de doseavhengige bivirkningene og lik effekt ved 750 og 1000 mg to ganger daglig, anbefales en maksimumsdose på 750 mg to ganger daglig.

I en annen studie, ERICA, ble Ranexa lagt til behandling med amlodipin 10 mg en gang daglig (høyeste dose i henhold til preparatomtalen). Fem hundre og sekstifem pasienter ble randomisert til en startdose Ranexa på 500 mg to ganger daglig eller placebo i en uke, etterfulgt av 6 uker med Ranexabehandling 1000 mg to ganger daglig eller placebo, i tillegg til samtidig behandling med amlodipin 10 mg en gang daglig. Dessuten fikk også 45 % av studiepopulasjonen langtidsvirkende nitrater. Ranexa førte til signifikant reduksjon i antallet anginaanfall i uke ($p = 0,028$) og forbruket av korttidsvirkende nitroglyserin ($p = 0,014$) sammenlignet med placebo. Både gjennomsnittlig antall anginaanfall og forbruket av nitroglyserintabletter falt med omkring 1 i uke.

I den største dosebestemmende studien, MARISA, ble ranolazin brukt som monoterapi. Ett hundre og nittien pasienter ble randomisert til behandling med Ranexa 500 mg to ganger daglig, 1000 mg to ganger daglig, 1500 mg to ganger daglig, og tilsvarende placebo, alt i én uke i et cross-over design. Ranexa var signifikant overlegen i forhold til placebo når det gjaldt å forlenge treningstiden, tid til angina, samt tid til 1 mm depresjon av ST-segmentet ved alle undersøkte doser, med et observert dose-respons forhold. Forbedringene i treningstiden var statistisk signifikante sammenlignet med placebo for alle tre doser av ranolazin fra 24 sekunder ved 500 mg to ganger daglig til 46 sekunder ved 1500 mg to ganger daglig, og viser en doserelatert respons. I denne studien var treningstiden lengst i 1500 mg-gruppen; imidlertid var det en ikke-proporsjonal økning i bivirkninger og doseringen på 1500 mg ble ikke undersøkt ytterligere.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) hos 6 560 pasienter med UA/NSTEMI ACS, var det ingen forskjell i risikoen for mortalitet av alle årsaker (relativ risiko for ranolazin: placebo 0,99), plutselig hjertedødsfall (relativ risiko for ranolazin: placebo 0,87) eller hyppigheten av symptomatisk dokumenterte arytmier (3,0 % kontra 3,1 %) mellom Ranexa og placebo når de ble lagt til standard medisinsk behandling (deriblant betablokkere, kalsiumkanalblokkere, nitrater, blodplatehemmende midler, lipidsenkende legemidler og ACE-hemmere). Omtrent halvparten av pasientene ved MERLIN-TIMI 36 hadde tidligere angina. Resultatene viste at treningstiden var 31 sekunder lengre hos ranolazinpasientene kontra placebo-pasientene ($p = 0,002$). Seattle Angina Questionnaire viste signifikante effekter på flere dimensjoner, inkludert anginahyppighet ($p < 0,001$) sammenliknet med placebobehandlede pasienter.

Bare en liten andel av de inkluderte pasientene i de kontrollerte kliniske studiene var ikke-hvite; derfor kan det ikke trekkes konklusjoner om effekt og sikkerhet blant ikke-hvite.

Det ble gjennomført en fase 3, dobbelblind, placebokontrollert og endepunktdrevet studie (RIVER-PCI) med 2604 pasienter ≥ 18 år som hadde en historie med kronisk angina og ufullstendig revaskularisering etter perkutan koronarintervensjon (PCI). Pasientene ble opptittrert til 1000 mg to ganger daglig (en dosering som ikke er godkjent i den nåværende preparatomtalen). Ingen vesentlige forskjeller oppsto i det primære sammensatte endepunktet (tid til første hendelse med iskemidrevet revaskularisering eller iskemidrevet sykehusinnleggelse uten revaskularisering) i gruppen som fikk ranolazin (26,2 %) sammenliknet med placebo-gruppen (28,3 %), hasardratio 0,95, 95 % KI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Risiko for totaldødelighet, kardiovaskulær død eller større kardiovaskulær hendelse (MACE) og hjertesviktrelatert sykehusinnleggelse var lik for behandlingsgruppene i befolkningen som helhet. MACE ble imidlertid rapportert hyppigere for pasienter ≥ 75 år som var blitt behandlet med ranolazin sammenliknet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 17,0 % og 11,3 %). Videre var det høyere totaldødelighet målt i antall dødsfall blant pasienter ≥ 75 år (9,2 % sammenliknet med 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroral administrasjon av Ranexa, kan maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) typisk observeres etter 2 til 6 timer. Steady state nås som regel i løpet av 3 dager med dosering to ganger daglig.

Absorpsjon: Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for ranolazin etter peroral administrasjon av ranolazintabletter med umiddelbar frisetting varierte fra 35–50 %, med stor interindividuell variabilitet. Ranexa-eksponeringen øker mer enn proporsjonalt med dosen. Det var en økning på 2,5 til 3 ganger i steady-state AUC da dosen ble økt fra 500 mg til 1000 mg to ganger daglig. I en farmakokinetisk studie på friske frivillige var steady-state $C_{\max}$ i gjennomsnitt cirka 1770 (SD 1040) ng/ml, mens steady-state AUC_{0-12} i gjennomsnitt var 13 700 (SD 8 290) ng x t/ml etter en dose på 500 mg to ganger daglig. Inntak av mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon av ranolazin.

Distribusjon: Omkring 62 % av ranolazin er bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig alfa-1-surt glykoprotein og i mindre grad til albumin. Gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum (V_{ss}) er omkring 180 l.

Eliminasjon: Ranolazin elimineres hovedsakelig ved metabolisme. Mindre enn 5 % av dosen skilles ut uendret i urin og feces. Etter peroral administrasjon av en enkelt dose på 500 mg med [14 C]-ranolazin til friske forsøkspersoner ble 73 % av radioaktiviteten gjenvunnet i urinen og 25 % i feces.

Clearance av ranolazin er doseavhengig, og synker med økende dose. Eliminasjonshalveringstiden er omkring 2–3 timer etter intravenøs administrasjon. Terminal halveringstid ved steady-state etter peroral administrasjon av ranolazin er omkring 7 timer, på grunn av at eliminasjonen er begrenset av absorpsjonshastigheten.

Biotransformasjon: Ranolazin gjennomgår hurtig og omfattende metabolisme. Hos friske unge voksne

står ranolazin for omkring 13 % av radioaktiviteten i plasma etter en enkelt peroral dose på 500 mg av [¹⁴C]-ranolazin. Et større antall metabolitter er identifisert i human plasma (47 metabolitter), urin (> 100 metabolitter) og feces (25 metabolitter). Fjorten primære omsetningsveier er identifisert, hvor O-demetylering og N-dealkylering er de viktigste. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer tyder på at ranolazin hovedsakelig metaboliseres ved CYP3A4, men også ved CYP2D6. Ved 500 mg to ganger daglig hadde personer uten CYP2D6-aktivitet (langsomme omsettere, "poor metabolisers", PM) 62 % høyere AUC enn personer med CYP2D6-metaboliserende evne (raske omsettere, "extensive metabolisers", EM). Tilsvarende forskjell ved 1000 mg to ganger daglig var 25 %.

Særskilte populasjoner

Påvirkningen fra forskjellige faktorer på farmakokinetikken til ranolazin ble vurdert i en populasjonsfarmakokinetisk evaluering av 928 angina pasienter og friske frivillige.

Kjønnsbetingede effekter: Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiske parametre.

Eldre pasienter: Alder alene hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiske parametre. Likevel kan eldre pasienter ha forsterket eksponering for ranolazin på grunn av aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon.

Kroppsvekt: Sammenlignet med pasienter med en kroppsvekt på 70 kg ble eksponeringen estimert til å være omkring 1,4 ganger høyere i pasienter med en kroppsvekt på 40 kg.

CHF: CHF NYHA klasse III og IV ble antatt å ha omkring 1,3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner.

Nedsatt nyrefunksjon: I en studie for å vurdere påvirkningen av nyrefunksjon på farmakokinetikken til ranolazin, var AUC for ranolazin i gjennomsnitt 1,7 til 2 ganger høyere hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Det var stor interindividuell variabilitet i AUC blant pasienter med nedsatt nyrefunksjon. AUC for metabolitter økte med fallende nyrefunksjon. AUC for en farmakologisk aktiv ranolazinmetabolitt var 5 ganger forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble det estimert en økning på 1,2 ganger i ranolazineksponering hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 40 ml/min). Blant pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10–30 ml/min), ble det estimert en økning på 1,3 til 1,8 ganger i eksponering for ranolazin.

Påvirkning fra dialyse på farmakokinetikken til ranolazin er ikke evaluert.

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken til ranolazin er vurdert i pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ranolazin AUC var upåvirket hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, men økte 1,8 ganger hos pasienter med moderat nedsettelse. QT-forlengelse var mer uttalt hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon: Farmakokinetiske parametre for ranolazin er ikke undersøkt i den pediatriske befolkningen (< 18 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som er sett hos dyr i nivåer som kan sammenlignes med klinisk eksponering, var som følger: Ranolazin var forbundet med kramper og økt mortalitet blant rotter og hunder ved plasmakonsentrasjoner som var omkring 3 ganger høyere enn ved den foreslåtte maksimale kliniske dosen.

Kroniske toksisitetsstudier på rotter tydet på at behandlingen kunne forbindes med endringer i binyrene ved en eksponering noe høyere enn det som kan ses hos kliniske pasienter. Denne effekten forbindes med økte konsentrasjoner av kolesterol i plasma. Ingen tilsvarende endringer er påvist hos mennesker. Det er ikke notert påvirkning på den adrenokortikale akse hos mennesker.

Ved langtids karsinogenisitetstudier ved ranolazindoser opp til 50 mg/kg/dag (150 mg/m²/dag) i mus og 150 mg/kg/dag (900 mg/m²/dag) i rotter ble det ikke sett relevante økninger i forekomsten av noen tumortyper. Disse dosene tilsvarer henholdsvis 0,1 og 0,8 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker på 2 gram beregnet ut fra en mg/m² basis, og representerer den maksimale tolererte dosen i disse arter.

I hann- og hunnrotter hadde oral administrering av ranolazin som medførte eksponering (AUC) som var henholdsvis 3,6 eller 6,6 ganger høyere enn det som forventes hos mennesker ingen innvirkning på fruktbarheten.

Studier på embryoføtal toksisitet ble gjennomført på rotter og kaniner. Ingen effekt ble observert på kaninfostre når de drektige hunnene ble eksponert for ranolazin-nivåer (AUC) i plasma som svarte til forventede nivåer hos mennesker. I rotter observerte man ingen effekt på rotteembryoer når de drektige hunnene ble eksponert for nivåer som var 2 ganger større (AUC) enn forventet hos mennesker, mens nedsatt føtal vekt og redusert bendannelse ble registrert når drektige hunner ble eksponert for doser som var 7,5 ganger høyere enn det som ble registrert hos mennesker. Det ble ikke registrert dødelighet etter fødsel blant rotteunger når diegivende hunnrotter ble eksponert for nivåer som var 1,3 ganger høyere enn forventet hos mennesker, mens det ble registrert dødelighet etter fødsel når hunnrotter ble eksponert for nivåer som var 3 ganger høyere, samtidig som man påviste at ranolazin ble skilt ut i melken fra diegivende hunnrotter. Det ble ikke observert noen bivirkninger på nyfødte rotteunger ved eksponeringsnivåer som svarer til nivåer registrert hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hjelpestoffer for alle depottabletter med ranolazin:

Karnaubavoks
Hypromellose
Magnesiumstearat
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumhydroksid
Titandioksid

Andre hjelpestoffer for tablett 500 mg:

MakrogolPolyvinylalkohol-del hydrolysert
Jernoksid gult (E172)
Jernoksid rødt (E172)
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning 5 år
Flaske 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger med 15 eller 20 tabletter pr. blisterkort. Hver kartong inneholder 2, 3, eller 5 blisterkort (30, 60, eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaske med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. juli 2008
Dato for siste fornyelse: 06. mars 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 750 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 750 mg ranolazin.

Hjelpestoffer: Hver tablett inneholder 0,04 mg azofargestoff E102 og 12,0 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Lysegrønn oval tablett med 750 gravert på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ranexa er indisert hos voksne som tilleggsterapi ved symptomatisk behandling av pasienter med stabil angina pectoris, som ikke er tilstrekkelig kontrollert eller som ikke tåler førstelinje-behandling mot angina (som for eksempel betablokkere og/eller kalsiumantagonister).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ranexa leveres som depottabletter i 375 mg, 500 mg og 750 mg.

Voksne: Anbefalt startdose med Ranexa er 375 mg to ganger daglig. Etter 2–4 uker bør dosen titreres til 500 mg to ganger daglig og, ut fra pasientens respons, titreres videre til en anbefalt maksimaldose på 750 mg to ganger daglig (se pkt. 5.1).

Hvis pasienten får behandlingsrelaterte bivirkninger (f.eks. svimmelhet, kvalme eller oppkast), vil det kunne bli nødvendig å titrere Ranexadosen ned til 500 mg eller 375 mg to ganger om dagen. Hvis symptomene ikke forsvinner etter at dosen er redusert, bør behandlingen seponeres.

Samtidig behandling med CYP3A4- og P-glykoproteinhekkere (P-gp-hekkere): Hos pasienter som behandles med moderate CYP3A4-hekkere (f.eks. diltiazem, flukonazol, erytromycin) eller P-gp-hekkere (f.eks. verapamil, ciklosporin) anbefales forsiktig dosetitrering (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hekkere er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon: Forsiktig dosetitrering anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2). Ranexa er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Forsiktig dosetitrering anbefales hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Ranexa er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre pasienter: Dosetitrering hos eldre bør gjennomføres med varsomhet (se pkt. 4.4). Eldre kan ha forhøyet eksponering for ranolazin på grunn av aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Forekomsten av bivirkninger var høyere blant eldre (se pkt. 4.8).

Lav vekt: Forekomsten av bivirkninger var høyere blant pasienter med lav vekt (≤ 60 kg). Det bør utvises varsomhet ved dosetitrering hos pasienter med lav vekt (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Kongestiv hjertesvikt (Congestive heart failure - CHF): Det bør utvises varsomhet ved dosetitrering hos pasienter med moderat til alvorlig kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse III-IV) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ranexa hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ranexa tabletter bør svelges hele og skal ikke knuses, deles eller tygges. De kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig administrasjon av antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin), eller klasse III (f.eks. dofetilid, sotalol) unntatt amiodaron.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det bør utvises varsomhet ved forskrivning eller opptitrering av ranolazin til pasienter hvor det kan forventes økt eksponering:

- Samtidig administrasjon av moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Samtidig administrasjon av P-gp-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–80 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Eldre (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Pasienter med lav kroppsvekt (≤ 60 kg) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).
- Pasienter med moderat til alvorlig CHF (NYHA klasse III–IV) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos pasienter med en kombinasjon av disse faktorene kan det forventes ytterligere økt eksponering. Det er sannsynlig at doseavhengige bivirkninger kan forekomme. Hvis Ranexa gis til pasienter med en kombinasjon av flere av disse faktorene, bør bivirkninger overvåkes jevnlig, og om nødvendig må dosen reduseres og behandlingen avbrytes.

Risiko for økt eksponering som fører til bivirkninger i slike forskjellige undergrupper av pasienter vil være høyere blant pasienter som mangler CYP2D6-aktivitet (langsomme omsettere, ”poor metabolisers”, PM) enn blant pasienter med evne til CYP2D6-metabolisme (raske omsettere, ”extensive metabolisers”, EM) (se pkt. 5.2). De ovenstående forsiktighetsreglene er basert på risikoen hos en CYP2D6 PM-pasient, og vil være nødvendige når CYP2D6-status ikke er kjent. Behov for forsiktighetsregler er lavere hos pasienter med status som CYP2D6 EM. Hvis CYP2D6-status for pasienten er fastslått (f.eks. ved genotyping) eller fra før er kjent som EM, kan Ranexa brukes med forsiktighet når pasienten har en kombinasjon av flere av de risikofaktorene som er nevnt ovenfor.

QT-forlengelse: Ranolazin blokkerer I_{Kr} og forlenger QTc-intervallet på en doseavhengig måte. En populasjonsbasert analyse av kombinerte data fra pasienter og friske frivillige viste at stigning i forholdet plasmakonsentrasjon/QTc ble estimert å være 2,4 msek pr. 1000 ng/ml, som omtrent vil

tilsvare en 2- til 7-msek økning over plasmakonsentrasjonsområdet for ranolazin 500 til 1000 mg to ganger daglig. Derfor bør det utvises varsomhet ved behandling av pasienter med forlenget QT-syndrom i anamnesen (medfødt eller i familien), pasienter med kjent ervervet QT-intervallsforlengelse, samt ved behandling av pasienter som behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet (se også pkt. 4.5).

Interaksjoner mellom legemidler: Samtidig administrasjon av CYP3A4-induserere forventes å føre til manglende effekt. Ranexa bør ikke brukes til pasienter som behandles med CYP3A4-induserere (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, prikkperikum (Johannesurt)) (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon: Nyrefunksjonen nedsettes med alderen og det er derfor viktig å kontrollere nyrefunksjonen jevnlig under behandling med ranolazin (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Laktose: Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Azo-fargestoff E102: Dette legemidlet inneholder azofargestoffet E102, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natrium: dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Virkingen av andre legemidler på ranolazin

CYP3A4- eller P-gp-hemmere: Ranolazin er substrat for cytokrom CYP3A4. Hemmere av CYP3A4 øker plasmakonsentrasjonen av ranolazin. Potensialet for doserelaterte bivirkninger (f.eks. kvalme, svimmelhet) vil også kunne øke med økende plasmakonsentrasjoner. Samtidig behandling med ketokonazol 200 mg to ganger daglig økte AUC for ranolazin 3,0–3,9 ganger under behandling med ranolazin. Samtidig administrasjon av ranolazin med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Grapefruktjuice er også en potent CYP3A4-hemmer.

Diltiazem (180 til 360 mg en gang om dagen), en moderate potent CYP3A4-hemmer, forårsaker doseavhengige økning av gjennomsnittlig steady-state konsentrasjon av ranolazin med 1,5- til 2,4 ganger. Forsiktig dosetitrering av Ranexa anbefales til pasienter som behandles med diltiazem og andre moderat potente hemmere av CYP3A4 (f. eks. erytromycin, flukonazol). Nedtitrering av Ranexa kan være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ranolazin er substrat for P-gp. P-gp-hemmere (f. eks. ciklosporin, verapamil) øker plasmanivået av ranolazin. Verapamil (120 mg tre ganger daglig) øker steady-state-konsentrasjonen av ranolazin 2.2-ganger. Forsiktig dosetitrering av Ranexa anbefales til pasienter som behandles med P-gp-hemmere. Nedtitrering av Ranexa kan være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-induserere: Rifampicin (600 mg en gang daglig) reduserer steady-state konsentrasjonen av ranolazin med omtrent 95 %. Behandling med Ranexa bør ikke startes under administrasjon av CYP3A4-induserere (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, prikkperikum) (se pkt. 4.4).

CYP2D6-hemmere: Ranolazin metaboliseres delvis via CYP2D6; derfor kan hemmere av dette enzymet øke plasmakonsentrasjonen av ranolazin. Den potente CYP2D6-hemmeren paroksetin økte, i en dose på 20 mg en gang daglig, steady-state plasmakonsentrasjonen av ranolazin 1000 mg to ganger daglig med i gjennomsnitt 1.2-ganger. Det er ikke nødvendig med dosejustering. Ved et dosenivå på 500 mg to ganger daglig vil samtidig administrasjon av en potent CYP2D6-hemmer kunne gi en økning i AUC for ranolazin på omkring 62 %.

Virkningen av ranolazin på andre legemidler

Ranolazin er en moderat til potent hemmer av P-gp og en lett hemmer av CYP3A4, og kan øke plasmakonsentrasjonen av P-gp eller CYP3A4-substrater. Vevsdistribusjon av legemidler som transporteres av P-gp vil kunne øke.

Dosejustering av sensitive CYP3A4 substrater (f.eks. simvastatin, lovastatin) og CYP3A4 substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciclosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) kan være nødvendig, da RANEXA kan øke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene.

Tilgjengelige data tyder på at ranolazin er en lett hemmer av CYP2D6. Ranexa 750 mg to ganger daglig økte plasmakonsentrasjonen av metoprolol med en faktor på 1,8. Derfor vil eksponeringen for metoprolol eller andre CYP2D6-substrater (f.eks. propafenon og flekainid eller, i mindre grad tricykliske antidepressiva og antipsykotika) kunne øke ved samtidig administrasjon av Ranexa, og det vil kunne bli nødvendig med lavere dosering av disse legemidlene.

Potensialet for hemming av CYP2B6 har ikke vært evaluert. Det bør utvises varsomhet ved samtidig administrasjon med CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz, cyklofosfamid).

Digoksin: Økning i plasmakonsentrasjonen av digoksin med i gjennomsnitt 1,5 ganger er rapportert ved samtidig administrasjon av Ranexa og digoksin. Derfor bør digoksinnivået overvåkes etter at Ranexabehandling innsettes eller avsluttes.

Simvastatin: Simvastatinmetabolisme og -clearance er avhengig av CYP3A4 i høy grad. Ranexa 1000 mg to ganger om dagen økte plasmakonsentrasjonen av simvastatinlaktone, simvastatinsyre ca. 2 ganger. Rhabdomyolyse har vært assosiert med høye doser av simvastatin og tilfeller av rhabdomyolyse har vært observert etter markedsføring hos pasienter som fikk Ranexa og simvastatin. Begrens dosen av simvastatin til 20 mg en gang daglig hos pasienter som bruker enhver dose av Ranexa.

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg to ganger daglig økte C_{max} og AUC for atorvastatin 80 mg én gang daglig henholdsvis ca. 1,4 og 1,3 ganger og endret C_{max} og AUC for atorvastatins metabolitter mindre enn 35 %. Dosebegrensning av atorvastatin og relevant klinisk overvåkning kan vurderes ved bruk av Ranexa.

Dosebegrensning av andre statiner som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. lovastatin), kan vurderes ved bruk av Ranexa.

Takrolimus, ciclosporin, sirolimus, og everolimus: Økt plasmakonsentrasjon av takrolimus, et CYP3A4 substrat, har blitt observert hos pasienter etter administrering av ranolazin. Det er anbefalt at blodverdiene av takrolimus følges opp når Ranexa og takrolimus blir gitt samtidig og at doseringen av takrolimus justeres deretter. Dette er også anbefalt for andre CYP3A4 substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciclosporin, sirolimus, everolimus).

Legemidler som transporteres av organisk kationtransportør-2 (OCT2): Ved samtidig administrasjon av RANEXA 500 mg og 1000 mg to ganger daglig økte metformins plasmaeksponering (1000 mg to ganger daglig) henholdsvis 1,4 og 1,8 ganger hos forsøkspersoner med type 2 diabetes mellitus. Eksponeringen for andre OCT2-substrater, inkludert men ikke begrenset til pindolol og vareniklin, kan påvirkes i tilsvarende grad.

Det foreligger en teoretisk risiko for at samtidig behandling med ranolazin og andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet kan medføre en farmakodynamisk interaksjon og øke den mulige risikoen for ventrikkelarytmier. Eksempler på slike legemidler er visse antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin), enkelte antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin, samt tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, doksepin, amitriptylin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Det er begrenset mengde data på bruk av ranolazin hos gravide kvinner. Studier hos dyr viste embryotoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Ranexa skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming: Det er ikke kjent om ranolazin skilles ut i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av ranolazin i melk (for detaljer se punkt 5.3). En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Ranexa bør ikke brukes under ammingen.

Fertilitet: I reproduksjonsstudier på dyr har det ikke vært tegn til bivirkninger i forhold til fertilitet (se pkt. 5.3). Effekten av ranolazin på human fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser av Ranexa vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ranexa kan forårsake svimmelhet, uklart syn, diplopi, forvirringstilstand, koordinasjonsforstyrrelser og hallusinasjoner (se pkt. 4.8), noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og til å bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger hos pasienter som får Ranexa har som regel mild til moderat alvorlighetsgrad og vil ofte utvikles i løpet av de første 2 ukene med behandling. Disse ble rapportert under Fase III-delen av det kliniske utviklingsprogrammet, som omfattet i alt 1 030 pasienter med kronisk angina behandlet med Ranexa.

Bivirkningene, som var vurdert til minst å ha en mulig forbindelse med behandlingen, er oppført nedenfor etter kroppsområde, organklasse og absolutt hyppighet. Hyppigheten defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: anoreksi, nedsatt matlyst, dehydrering.

Sjeldne: hyponatremi.

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: angst, søvnløshet, forvirringstilstand, hallusinasjon.

Sjeldne: desorientering.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: svimmelhet, hodepine.

Mindre vanlige: sløvhets, synkope, hypoestesi, søvnighet, tremor, postural svimmelhet, parestesi.

Sjeldne: amnesi, nedsatt bevissthet, bevisstløshet, koordinasjonsforstyrrelser, endret ganglag, parosmi.

Ikke kjent: myoklonus.

Øyesykdommer

Mindre vanlige: uklart syn, synsforstyrrelser, diplopi.

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: vertigo, tinnitus.

Sjeldne: nedsatt hørsel.

Karsykdommer

Mindre vanlige: hetetokter, hypotensjon.

Sjeldne: perifer kuldefølelse, ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: dyspné, hoste, epistakse

Sjeldne: trangpustethet.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: forstoppelse, kvalme, oppkast.

Mindre vanlige: magesmerter, tørr munn, dyspepsi, flatulens, mageubehag.

Sjeldne: pankreatitt, eroderende duodenitt, oral hypoestesi.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: pruritus, hyperhidrose.

Sjeldne: angioødem, allergisk dermatitt, urtikaria, kaldsvette, utslett.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: smerte i ekstremiteter, muskelsvakheter, hovne ledd, muskelsvakhet.

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: dysuri, hematuri, kromaturi.

Sjeldne: akutt nyresvikt, urinretensjon.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: erektil dysfunksjon.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: asteni.

Mindre vanlige: tretthet, perifert ødem.

Undersøkelser

Mindre vanlige: økte kreatininverdier i blodet, økte ureaverdier i blodet, forlengelse av QTc-intervallet, økt antall trombocytter eller hvite blodlegemer, vekttap.

Sjeldne: forhøyede leverenzymmer.

Bivirkningsprofilen var i hovedsak lik som i MERLIN-TIMI 36-studien. I denne langtidsstudien ble akutt nyresvikt også rapportert med en forekomst på under 1 % hos placebo- og ranolazinpasienter. Evaluering av pasienter som kan antas å ha høyere risiko for bivirkninger når de behandles med andre legemidler mot angina, f. eks. pasienter med diabetes, hjertesvikt klasse I eller II, eller obstruktiv luftveissykdom, har bekreftet at slike tilstander ikke forbindes med klinisk relevante økning i bivirkningsforekomst.

Det ble observert økt forekomst av bivirkninger blant pasienter som fikk behandling med ranolazin i RIVER-PCI studien (se punkt 5.1) hvor pasienter med ufullstendig revaskularisering etter PCI fikk opp til 1000 mg ranolazin to ganger daglig, eller placebo, i ca. 70 uker. I denne studie ble det rapportert høyere hyppighet av hjertesvikt i gruppen som fikk ranolazin (2,2 % mot 1,0 % i gruppen som fikk placebo). Videre forekom TIA (transitorisk iskemisk anfall) hyppigere blant pasientene som ble behandlet med 1000 mg ranolazin to ganger daglig sammenliknet med gruppen som fikk placebo (henholdsvis 1,0 % og 0,2 %). Forekomsten av slag var imidlertid lik for begge gruppen pasienter (1,7 % for pasienter som fikk ranolazin og 1,5 % for pasienter som fikk placebo).

Eldre pasienter, nedsatt nyrefunksjon og lav kroppsvekt: Generelt var forekomsten av bivirkninger høyere blant eldre pasienter og blant pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Imidlertid var det de samme typer av bivirkninger som ble observert i disse undergruppene som i den totale populasjonen. Blant de oftest rapporterte bivirkningene, forekom følgende bivirkninger oftere med Ranexa (placebokorrigert frekvens) blant eldre pasienter (≥ 75 år) enn blant yngre (< 75 år): forstoppelse (8 % vs. 5 %), kvalme (6 % vs. 3 %), hypotensjon (5 % vs. 1 %), samt oppkast (4 % vs. 1 %).

Blant pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 –80 ml/min)

sammenlignet med dem som hadde normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 80 ml/min), var de mest vanlige bivirkningene og placebokorrigerte hyppighet av disse som følger: forstoppelse (8 % vs. 4 %), svimmelhet (7 % vs. 5 %), samt kvalme (4 % vs. 2 %).

Generelt var type og hyppighet av de rapporterte bivirkningene hos pasienter med lav kroppsvekt (≤ 60 kg) tilsvarende det som ble sett hos pasienter med høyere kroppsvekt (> 60 kg); likevel var de placebokorrigerte hyppigheter av følgende bivirkninger høyere i gruppen av pasienter med lav kroppsvekt enn i gruppen med høyere kroppsvekt: kvalme (14 % vs. 2 %), oppkast (6 % vs. 1 %), samt hypotensjon (4 % vs. 2 %).

Laboratoriefunn: Det er observert lave, ikke kliniske signifikante og reversible økninger i serumkreatininnivået hos friske forsøkspersoner og pasienter som ble behandlet med Ranexa. Ingen nyretoksisitet ble forbundet med disse funnene. En studie av nyrefunksjon hos friske frivillige viste reduksjon i kreatininclearance uten endringer i glomerulær filtrasjonshastighet som var forenlig med hemmet tubulær sekresjon av kreatinin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I en høydose, peroral tolerabilitetsstudie hos anginapasienter økte forekomsten av svimmelhet, kvalme og oppkast på en doseavhengig måte. I tillegg til disse bivirkningene ble det i en intravenøs overdoseringsstudie på friske frivillige forsøkspersoner observert diplopi, sløvhets og synkope. Ved overdosering skal pasienten overvåkes nøye og det skal gis symptomatisk og støttende behandling.

Omkring 62 % av ranolazin er bundet til plasmaproteiner, derfor vil det sannsynligvis ikke oppnås fullstendig clearance ved hemodialyse.

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av tilsiktet overdosering med Ranexa, både alene og i kombinasjon med andre legemidler, med dødelig utfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hjertepreparater. ATC-kode: C01EB18

Virkningsmekanisme: Virkningsmekanismen for ranolazin er stort sett ukjent. Ranolazin kan ha en viss antiangina-effekt ved å hemme den sene natriumstrømmen i hjerteceller. Dette reduserer intracellulær natriumakkumulering og vil følgelig redusere intracellulær kalsiumoverbelastning. Ranolazin antas, gjennom virkemekanismen som reduserer den sene natriumstrømmen, å redusere slike intracellulære ione-ubalanse under iskemi. En slik reduksjon i cellulær kalsiumoverbelastning forventes å forbedre myokardrelaksasjon og dermed redusere diastolisk stivhet i venstre ventrikel. Klinisk evidens for at ranolazin hemmer den sene natriumstrømmen foreligger ved en signifikant forkortelse av QTc-intervallet og en forbedring i diastolisk relaksasjon observert i en åpen studie på 5 pasienter med lang QT-syndrom (LQT3 som har mutasjon i SCN5A Δ KPQ-genet).

Disse effektene er ikke avhengige av endringer i hjerterefrekvens, blodtrykk eller vasodilatasjon.

Farmakodynamiske effekter

Hemodynamiske effekter: Det ble observert minimale fall i gjennomsnittlig hjerterefrekvens (< 2 slag i

minuttet) og gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (< 3 mm Hg) hos pasienter som ble behandlet med ranolazin enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler mot angina i kontrollerte kliniske studier.

Elektrokardiografiske effekter: Det er observert dose og plasmakonsentrasjonsavhengige økninger i QTc-intervallet (omkring 6 msek ved 100 mg to ganger daglig), reduksjoner i T-bølgeamplituden, og i enkelte tilfeller hakkete T-bølger, hos pasienter som er behandlet med Ranexa. Disse effektene av ranolazin på overflateelektrokardiogrammer antas å være forårsaket av hemming av den hurtig-korrigerende kaliumstrømmen, som forlenger det ventrikulære aksjonspotensialet, og av hemming av den sene natriumstrømmen, som forkorter det ventrikulære aksjonspotensialet. En populasjonsanalyse av kombinerte data fra 1 308 pasienter og friske frivillige viste en gjennomsnittlig økning i QTc fra baseline på 2,4 msek pr. 1 000 ng/ml ranolazin plasmakonsentrasjon. Denne verdien er konsistent med data fra pivotale kliniske studier, der gjennomsnittlig endring fra baseline i QTcF (Fridericias korreksjon) etter doser på 500 og 750 mg to ganger daglig, var henholdsvis 1,9 og 4,9 msek. Stigningen er brattere for pasienter med klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon.

I en stor studie av utfall (MERLIN-TIMI 36) på 6 560 pasienter med UA/NSTEMI ACS, var det ikke forskjell mellom Ranexa og placebo når det gjaldt risiko for mortalitet av enhver årsak (relativ risiko ranolazin:placebo 0,99), plutselig hjertedød (relativ risiko ranolazin:placebo 0,87) eller hyppighet av symptomatisk dokumenterte arytmier (3,0 % vs. 3,1 %).

Det ble ikke observert proarytmiske effekter blant 3 162 pasienter som ble behandlet med Ranexa ut fra 7 dagers Holter-monitorering i MERLIN-TIMI 36-studien. Det ble sett signifikant lavere forekomst av arytmier blant pasienter som ble behandlet med Ranexa (80 %) vs. placebo (87 %), deriblant ventrikkeltakykardi ≥ 8 slag (5 % vs. 8 %).

Klinisk effekt og sikkerhet: Kliniske studier har vist effekt og sikkerhet for Ranexa i behandling av pasienter med kronisk angina, enten som monoterapi eller hvis nytten av annen behandling mot angina har vært suboptimal.

I den pivotale CARISA-studien ble Ranexa gitt i tillegg til behandling med atenolol 50 mg en gang daglig, amlodipin 5 mg en gang daglig eller diltiazem 180 mg en gang daglig. Åtte hundre og tjuetre pasienter (23 % kvinner) ble randomisert til 12 ukers behandling med Ranexa 750 mg to ganger daglig, 1000 mg to ganger daglig eller placebo. Ranexa ble vist å ha større effekt enn placebo når det gjaldt å forlenge treningstid ved trough over 12 uker ved begge undersøkte dosenivåer når det ble brukt som tilleggsbehandling. Det var likevel ingen forskjell i treningstid mellom de to dosenivåene (24 sekunder sammenlignet med placebo; $p \leq 0,03$).

Ranexa førte til signifikant reduksjon i antall anginaanfall pr uke og forbruket av korttidsvirkende nitroglyserin sammenlignet med placebo. Det ble ikke sett toleranseutvikling for ranolazin i løpet av behandlingen og heller ikke noen rebound-økning i antall anginaanfall etter plutselig seponering. Bedringen i treningstid var for kvinner omkring 33 % av verdien for menn ved et dosenivå på 1000 mg to ganger daglig. Likevel hadde kvinner og menn tilsvarende reduksjon i hyppigheten av anginaanfall og forbruk av nitroglyserin. Gitt de doseavhengige bivirkningene og lik effekt ved 750 og 1 000 mg to ganger daglig, anbefales en maksimumsdose på 750 mg to ganger daglig.

I en annen studie, ERICA, ble Ranexa lagt til behandling med amlodipin 10 mg en gang daglig (høyeste dose i henhold til preparatomtalen). Fem hundre og sekstifem pasienter ble randomisert til en startdose Ranexa på 500 mg to ganger daglig eller placebo i en uke, etterfulgt av 6 uker med Ranexabehandling 1000 mg to ganger daglig eller placebo, i tillegg til samtidig behandling med amlodipin 10 mg en gang daglig. Dessuten fikk også 45 % av studiepopulasjonen langtidsvirkende nitrater. Ranexa førte til signifikant reduksjon i antallet anginaanfall i uke ($p = 0,028$) og forbruket av korttidsvirkende nitroglyserin ($p = 0,014$) sammenlignet med placebo. Både gjennomsnittlig antall anginaanfall og forbruket av nitroglyserintabletter falt med omkring 1 i uke.

I den største dosebestemmende studien, MARISA, ble ranolazin brukt som monoterapi. Ett hundre og nittien pasienter ble randomisert til behandling med Ranexa 500 mg to ganger daglig, 1000 mg to

ganger daglig, 1500 mg to ganger daglig, og tilsvarende placebo, alt i én uke i et cross-over design. Ranexa var signifikant overlegen i forhold til placebo når det gjaldt å forlenge treningstiden, tid til angina, samt tid til 1 mm depresjon av ST-segmentet ved alle undersøkte doser, med et observert dose-respons forhold. Forbedringene i treningstiden var statistisk signifikante sammenlignet med placebo for alle tre doser av ranolazin fra 24 sekunder ved 500 mg to ganger daglig til 46 sekunder ved 1500 mg to ganger daglig, og viser en doserelatert respons. I denne studien var treningstiden lengst i 1500 mg-gruppen; imidlertid var det en ikke-proporsjonal økning i bivirkninger og doseringen på 1500 mg ble ikke undersøkt ytterligere.

I en stor utfallsstudie (MERLIN-TIMI 36) hos 6 560 pasienter med UA/NSTEMI ACS, var det ingen forskjell i risikoen for mortalitet av alle årsaker (relativ risiko for ranolazin: placebo 0,99), plutselig hjertedødsfall (relativ risiko for ranolazin: placebo 0,87) eller hyppigheten av symptomatisk dokumenterte arytmier (3,0 % kontra 3,1 %) mellom Ranexa og placebo når de ble lagt til standard medisinsk behandling (deriblant betablokkere, kalsiumkanalblokkere, nitrater, blodplatehemmende midler, lipidsenkende legemidler og ACE-hemmere). Omtrent halvparten av pasientene ved MERLIN-TIMI 36 hadde tidligere angina. Resultatene viste at treningstiden var 31 sekunder lengre hos ranolazinpasientene kontra placebopasientene ($p = 0,002$). Seattle Angina Questionnaire viste signifikante effekter på flere dimensjoner, inkludert anginahyppighet ($p < 0,001$) sammenlignet med placebobehandlede pasienter.

Bare en liten andel av de inkluderte pasientene i de kontrollerte kliniske studiene var ikke-hvite; derfor kan det ikke trekkes konklusjoner om effekt og sikkerhet blant ikke-hvite.

Det ble gjennomført en fase 3, dobbelblind, placebokontrollert og endepunktdrevet studie (RIVER-PCI) med 2604 pasienter ≥ 18 år som hadde en historie med kronisk angina og ufullstendig revaskularisering etter perkutan koronarintervensjon (PCI). Pasientene ble opptitrert til 1000 mg to ganger daglig (en dosering som ikke er godkjent i den nåværende preparatomtalen). Ingen vesentlige forskjeller oppsto i det primære sammensatte endepunktet (tid til første hendelse med iskemidrevet revaskularisering eller iskemidrevet sykehusinnleggelse uten revaskularisering) i gruppen som fikk ranolazin (26,2 %) sammenliknet med placebogruppen (28,3 %), hasardratio 0,95, 95 % KI 0,82-1,10 $p = 0,48$. Risiko for totaldødelighet, kardiovaskulær død eller større kardiovaskulær hendelse (MACE) og hjertesviktrelatert sykehusinnleggelse var lik for behandlingsgruppene i befolkningen som helhet. MACE ble imidlertid rapportert hyppigere for pasienter ≥ 75 år som var blitt behandlet med ranolazin sammenliknet med pasienter som fikk placebo (henholdsvis 17,0 % og 11,3 %). Videre var det høyere totaldødelighet målt i antall dødsfall blant pasienter ≥ 75 år (9,2 % sammenliknet med 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter peroral administrasjon av Ranexa, kan maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) typisk observeres etter 2 til 6 timer. Steady state nås som regel i løpet av 3 dager med dosering to ganger daglig.

Absorpsjon: Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for ranolazin etter peroral administrasjon av ranolazintabletter med umiddelbar frisetting varierte fra 35–50 %, med stor interindividuell variabilitet. Ranexa-eksponeringen øker mer enn proporsjonalt med dosen. Det var en økning på 2,5 til 3 ganger i steady-state AUC da dosen ble økt fra 500 mg til 1000 mg to ganger daglig. I en farmakokinetisk studie på friske frivillige var steady-state $C_{\max}$ i gjennomsnitt cirka 1770 (SD 1040) ng/ml, mens steady-state AUC_{0-12} i gjennomsnitt var 13 700 (SD 8 290) ng x t/ml etter en dose på 500 mg to ganger daglig. Inntak av mat påvirker ikke hastighet og grad av absorpsjon av ranolazin.

Distribusjon: Omkring 62 % av ranolazin er bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig alfa-1-surt glykoprotein og i mindre grad til albumin. Gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum (V_{ss}) er omkring 180 l.

Eliminasjon: Ranolazin elimineres hovedsakelig ved metabolisme. Mindre enn 5 % av dosen skilles ut uendret i urin og feces. Etter peroral administrasjon av en enkelt dose på 500 mg med [^{14}C]-ranolazin

til friske forsøkspersoner ble 73 % av radioaktiviteten gjenvunnet i urinen og 25 % i feces.

Clearance av ranolazin er doseavhengig, og synker med økende dose. Eliminasjonshalveringstiden er omkring 2–3 timer etter intravenøs administrasjon. Terminal halveringstid ved steady-state etter peroral administrasjon av ranolazin er omkring 7 timer, på grunn av at eliminasjonen er begrenset av absorpsjonshastigheten.

Biotransformasjon: Ranolazin gjennomgår hurtig og omfattende metabolisme. Hos friske unge voksne står ranolazin for omkring 13 % av radioaktiviteten i plasma etter en enkelt peroral dose på 500 mg av [¹⁴C]-ranolazin. Et større antall metabolitter er identifisert i human plasma (47 metabolitter), urin (> 100 metabolitter) og feces (25 metabolitter). Fjorten primære omsetningsveier er identifisert, hvor O-demetylering og N-dealkylering er de viktigste. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer tyder på at ranolazin hovedsakelig metaboliseres ved CYP3A4, men også ved CYP2D6. Ved 500 mg to ganger daglig hadde personer uten CYP2D6-aktivitet (langsomme omsettere, "poor metabolisers", PM) 62 % høyere AUC enn personer med CYP2D6-metaboliserende evne (raske omsettere, "extensive metabolisers", EM). Tilsvarende forskjell ved 1000 mg to ganger daglig var 25 %.

Særskilte populasjoner

Påvirkningen fra forskjellige faktorer på farmakokinetikken til ranolazin ble vurdert i en populasjonsfarmakokinetisk evaluering av 928 angina pasienter og friske frivillige.

Kjønnsbetingede effekter: Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiske parametre.

Eldre pasienter: Alder alene hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiske parametre. Likevel kan eldre pasienter ha forsterket eksponering for ranolazin på grunn av aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon.

Kroppsvekt: Sammenlignet med pasienter med en kroppsvekt på 70 kg ble eksponeringen estimert til å være omkring 1,4 ganger høyere i pasienter med en kroppsvekt på 40 kg.

CHF: CHF NYHA klasse III og IV ble antatt å ha omkring 1,3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner.

Nedsatt nyrefunksjon: I en studie for å vurdere påvirkningen av nyrefunksjon på farmakokinetikken til ranolazin, var AUC for ranolazin i gjennomsnitt 1,7 til 2 ganger høyere hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Det var stor interindividuell variabilitet i AUC blant pasienter med nedsatt nyrefunksjon. AUC for metabolitter økte med fallende nyrefunksjon. AUC for en farmakologisk aktiv ranolazinmetabolitt var 5 ganger forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble det estimert en økning på 1,2 ganger i ranolazineksponering hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 40 ml/min). Blant pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10–30 ml/min), ble det estimert en økning på 1,3 til 1,8 ganger i eksponering for ranolazin.

Påvirkning fra dialyse på farmakokinetikken til ranolazin er ikke evaluert.

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken til ranolazin er vurdert i pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ranolazin AUC var upåvirket hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, men økte 1,8 ganger hos pasienter med moderat nedsettelse. QT-forlengelse var mer uttalt hos disse pasientene.

Pediatrik populasjon: Farmakokinetiske parametre for ranolazin er ikke undersøkt i den pediatrike befolkningen (< 18 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som er sett hos dyr i nivåer som kan sammenlignes med klinisk eksponering, var som følger: Ranolazin var forbundet med kramper og økt mortalitet blant rotter og hunder ved plasmakonsentrasjoner som var omkring 3 ganger høyere enn ved den foreslåtte maksimale kliniske dosen.

Kroniske toksisitetsstudier på rotter tydet på at behandlingen kunne forbindes med endringer i binyrene ved en eksponering noe høyere enn det som kan ses hos kliniske pasienter. Denne effekten forbindes med økte konsentrasjoner av kolesterol i plasma. Ingen tilsvarende endringer er påvist hos mennesker. Det er ikke notert påvirkning på den adrenokortikale akse hos mennesker.

Ved langtids karsinogenisitetsstudier ved ranolazindoser opp til 50 mg/kg/dag (150 mg/m²/dag) i mus og 150 mg/kg/dag (900 mg/m²/dag) i rotter ble det ikke sett relevante økninger i forekomsten av noen tumortyper. Disse dosene tilsvarer henholdsvis 0,1 og 0,8 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker på 2 gram beregnet ut fra en mg/m² basis, og representerer den maksimale tolererte dosen i disse arter.

I hann- og hunnrotter hadde oral administrering av ranolazin som medførte eksponering (AUC) som var henholdsvis 3,6 eller 6,6 ganger høyere enn det som forventes hos mennesker ingen innvirkning på fruktbarheten.

Studier på embryoføtal toksisitet ble gjennomført på rotter og kaniner. Ingen effekt ble observert på kaninforeldre når de drektige hunnene ble eksponert for ranolazin-nivåer (AUC) i plasma som svarte til forventede nivåer hos mennesker. I rotter observerte man ingen effekt på rotteembryoer når de drektige hunnene ble eksponert for nivåer som var 2 ganger større (AUC) enn forventet hos mennesker, mens nedsatt føtal vekt og redusert bendannelse ble registrert når drektige hunner ble eksponert for doser som var 7,5 ganger høyere enn det som ble registrert hos mennesker. Det ble ikke registrert dødelighet etter fødsel blant rotteunger når diegivende hunnrotter ble eksponert for nivåer som var 1,3 ganger høyere enn forventet hos mennesker, mens det ble registrert dødelighet etter fødsel når hunnrotter ble eksponert for nivåer som var 3 ganger høyere, samtidig som man påviste at ranolazin ble skilt ut i melken fra diegivende hunnrotter. Det ble ikke observert noen bivirkninger på nyfødte rotteunger ved eksponeringsnivåer som svarer til nivåer registrert hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hjelpestoffer for alle depottabletter med ranolazin:

Karnaubavoks
Hypromellose
Magnesiumstearat
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumhydroksid
Titandioksid

Andre hjelpestoffer for tablett 750 mg:

Glyseroltriacetat
Laktosemonohydrat
Blått #1/Briljantblå FCF aluminiumslakk (E133) og Gult #5/Tartrazin aluminiumslakk (E102)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning 5 år

Flaske 4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger med 15 eller 20 tabletter pr. blisterkort. Hver kartong inneholder 2, 3, eller 5 blisterkort (30, 60, eller 100 tabletter) eller en HDPE-flaske med 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. juli 2008
Dato for siste fornyelse: 06. mars 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

eller

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn hvert tredje år.

Når innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, skal de sendes inn samtidig.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

Eske med blisterstrips eller eske med HDPE-flaske og etikett til flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 375 mg depottabletter
ranolazin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 375 mg ranolazin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.
Svelges hele. Må ikke tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ranexa 375 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 375 mg depottabletter
ranolazin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Menarini International O.L. S.A.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Sol-/månesymbol

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

Eske med blisterstrips eller eske med HDPE-flaske og etikett til flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 500 mg depottabletter
ranolazin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 500 mg ranolazin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.
Svelges hele. Må ikke tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ranexa 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 500 mg depottabletter
ranolazin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Menarini International O.L. S.A.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Sol-/månesymbol

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

Eske med blisterstrips eller eske med HDPE-flaske og etikett til flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 750 mg depottabletter
ranolazin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 750 mg ranolazin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder fargestoffet E102 og laktose; se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
60 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.
Svelges hele. Må ikke tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ranexa 750 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ranexa 750 mg depottabletter
ranolazin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Menarini International O.L. S.A.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Sol-/månesymbol

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ranexa 375 mg depottabletter

Ranexa 500 mg depottabletter

Ranexa 750 mg depottabletter

ranolazin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese disse igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt med lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ranexa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ranexa
3. Hvordan du bruker Ranexa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ranexa
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Ranexa er og hva det brukes mot

Ranexa er et legemiddel som brukes i kombinasjon med andre medisiner for å behandle angina pectoris, som er brystmerter og ubehag som du kan kjenne hvor som helst i øvre del av kroppen mellom halsen og øvre del av magen, ofte kan det utløses av anstrengelse eller for mye aktivitet.

Du må kontakte lege dersom du ikke føler deg bedre eller hvis du føler deg verre.

2. Hva du må vite før du bruker Ranexa

Bruk ikke Ranexa

- dersom du er allergisk overfor ranolazin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6 i dette vedlegget.
- hvis du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du har moderate eller alvorlige leverproblemer.
- hvis du bruker visse legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner (klaritromycin, telitromycin), soppinfeksjoner (itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), HIV-infeksjon (proteasehemmere), depresjon (nefazodon) eller hjerterytmeforstyrrelser (f.eks. kinidin, dofetilid eller sotalol).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Ranexa:

- hvis du har lette eller moderate nyreproblemer.
- hvis du har lette leverproblemer.
- hvis du noen gang har fått tatt et unormalt elektrokardiogram (EKG).
- hvis du er eldre.
- hvis du har lav kroppsvekt (60 kg eller lavere).
- hvis du har hjertesvikt.

Legen din kan beslutte at du skal ha en lavere dose eller ta andre forholdsregler hvis noe av dette

gjelder for deg.

Andre legemidler og Ranexa

Bruk ikke følgende legemidler hvis du tar Ranexa:

- visse legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner (klaritromycin, telitromycin), soppinfeksjoner (itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), HIV-infeksjon (proteasehemmere), depresjon (nefazodon) eller hjerterytmeforstyrrelser (f.eks. kinidin, dofetilid eller sotalol).

Rådfør deg med legen eller apoteket før du bruker Ranexa dersom du bruker:

- visse legemidler til behandling av bakterieinfeksjon (erytromycin) eller soppinfeksjon (flukonazol), et legemiddel som skal forhindre avstøting av et transplantert organ (ciklosporin) eller hvis du tar hjertetabletter som for eksempel diltiazem eller verapamil. Slike medisiner kan forårsake en økning i antallet bivirkninger, som for eksempel svimmelhet, kvalme eller oppkast, som kan være mulige bivirkninger av Ranexa (se pkt. 4). Legen din kan bestemme seg for å gi deg en lavere dose.
- legemidler til behandling av epilepsi og andre nevrologiske lidelser (f.eks. fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital); dersom du tar rifampicin mot en infeksjon (f.eks. tuberkulose); eller om du tar naturlegemidlet prikkperikum (Johannesurt), da disse legemidlene kan få Ranexa til å bli mindre effektiv.
- legemidler for hjertet som inneholder digoksin eller metoprolol, da legen kan ønske å endre dosering av disse legemidlene når du tar Ranexa.
- visse legemidler til behandling av allergier (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin), hjerterytmeforstyrrelser (f.eks. disopyramid, prokainamid) og depresjon (f.eks. imipramin, doksepin, amitriptylin), da disse kan påvirke ditt EKG.
- visse legemidler til behandling av depresjon (bupropion), psykose, HIV-infeksjon (efavirenz) eller kreft (cyklofosfamid)
- visse legemidler til behandling av høyt kolesterolnivå i blodet (f.eks. simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Disse legemidlene kan forårsake muskelsmerte og muskelskade. Legen din kan beslutte å forandre doseringen av dette legemidlet når du tar Ranexa.
- visse legemidler som forebygger avstøtning av transplantert organ (f.eks. takrolimus, cyklosporin, sirolimus, everolimus) fordi legen din kan beslutte å forandre doseringen av dette legemidlet når du tar Ranexa.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Inntak av Ranexa sammen med mat og drikke

Ranexa kan tas med eller uten mat. Når du er under behandling med Ranexa, bør du ikke drikke grapefruktjuice.

Graviditet

Du bør ikke bruke Ranexa hvis du er gravid hvis ikke legen har tilrådet dette.

Amming

Du skal ikke ta Ranexa hvis du ammer. Spør legen om råd hvis du ammer.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser av Ranexa vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Rådfør deg med legen om å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ranexa kan ha bivirkninger som for eksempel svimmelhet (vanlig), sløret syn (mindre vanlig), forvirringstilstand (mindre vanlig), hallusinasjoner (mindre vanlig), dobbeltsyn (mindre vanlig),

koordinasjonsvansker (sjelden), som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du får slike symptomer skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse er helt borte.

Ranexa 750 mg depottabletter inneholder azofargestoff E102. Dette fargestoffet kan forårsake allergiske reaksjoner.

Ranexa 750 mg depottabletter inneholder laktosemonohydrat. Hvis legen har sagt at du lider av intoleranse for enkelt sukkertyper, bør du ta kontakt med legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Ranexa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Tablettene skal alltid svelges hele med vann. Tablettene skal ikke knuses, suges eller tygges, eller deles i to, da dette kan påvirke hvordan legemidlet frisettes fra tablettene i kroppen.

Startdosen for voksne er en 375 mg tablett to ganger om dagen. Etter 2–4 uker kan legen øke dosen for å få riktig effekt. Maksimumsdosen med Ranexa er 750 mg to ganger om dagen.

Det er viktig at du gir legen beskjed hvis du merker bivirkninger som for eksempel svimmelhet, kvalme eller oppkast. Legen kan redusere dosen eller, hvis dette ikke skulle være tilstrekkelig, stanse behandlingen med Ranexa.

Bruk av Ranexa hos barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år skal ikke bruke Ranexa.

Dersom du tar for mye av Ranexa

Hvis du ved et uhell tar for mange Ranexa-tabletter eller tar en høyere dose enn den som legen har anbefalt, er det viktig at du gir legen beskjed med en gang. Hvis du ikke får kontakt med legen, skal du oppsøke nærmeste legevakt. Ta med tabletter som du måtte ha igjen, også boksen og esken, slik at sykehuspersonalet lett kan finne ut hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Ranexa

Hvis du glemmer å ta en dose skal du ta den så snart du husker på det, så sant det ikke er på tide å ta neste dose (mindre enn 6 timer til). Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Ranexa og oppsøk umiddelbart legen hvis du merker følgende symptomer på angioødem, som er en sjelden lidelse, men som kan være alvorlig:

- Høvent ansikt, tunge eller strupe
- Svelgevanskeligheter
- Elveblest eller pustevansker

Gi beskjed til legen hvis du merker vanlige bivirkninger som svimmelhet, eller kvalme eller oppkast. Legen kan redusere dosen eller stanse Ranexabehandlingen.

Andre bivirkninger som du kan oppleve omfatter følgende:

Vanlige bivirkninger (opptrer hos 1 til 10 av 100 brukere) er:

Forstoppelse
Svimmelhet
Hodepine
Kvalme, oppkast
Følelse av svakhet
Lavt blodtrykk, blodtrykksfall når man reiser seg opp
Følelse av svakhet

Mindre vanlige bivirkninger (opptrer hos 1 til 10 av 1 000 brukere) er:

Endret følelse i huden
Angst, søvnvansker, forvirringstilstand, hallusinasjon
Uklart syn, synsforstyrrelser
Sanseendringer (berøring eller smak), skjelvinger, tretthets- eller tregghetsfølelse, søvnighet eller døsighet, svimmelhet eller besvimelser, svimmelhet når en reiser seg opp
Mørk urin, blod i urinen, vannlatningsbesvær
Dehydrering (uttørking)
Pustevansker, hoste, neseblødninger
Dobbeltsyn
Kraftig svette, kløe
Følelse av hovenhet eller oppblåsthet
Hetetokter, lavt blodtrykk
Økning av et stoff som kalles kreatinin eller økning av urea (urinstoff) i blodet, økt antall trombocytter (blodplater) eller hvite blodlegemer, endringer i EKG-registrering
Hovne ledd, smerter i armer og ben
Manglende matlyst og/eller vekttap
Muskelkrampe, muskelsvakhet
Ringing i ørene og/eller spinnende følelse
Magesmerter eller ubehag, fordøyelsesproblemer, tørr munn eller luft i magen

Sjeldne bivirkninger (opptrer hos 1 til 10 av 10 000 brukere) er:

Manglende vannlatingsevne
Unormale laboratorieverdier for leverfunksjon
Akutt nyresvikt
Endring i luktesansen, nummenhet i munn eller lepper, nedsatt hørsel
Kaldsvette, utslett
Koordinasjonsvansker
Blodtrykksfall når en reiser seg opp
Nedsatt bevissthet eller bevisstløshet
Desorientering
Følelse av å være kald i hender og ben
Elveblest, allergisk hudreaksjon
Impotens
Manglende evne til å gå pga. ubalanse
Betennelse i bukspyttkjertelen eller tarmene
Hukommelsestap
Trangpustethet
Lave natriumnivåer i blodet (hyponatremi), noe som kan føre til trøtthet og forvirring, muskelsammentrekninger, kramper og koma.

Ikke kjente bivirkninger (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) er:
Myoklonus

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ranexa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hver blisterstrip med tabletter og på utsiden av esken og flasken etter Utløpsdato.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ranexa

Virkestoffet i Ranexa er ranolazin. Hver tablett inneholder 375 mg, 500 mg eller 750 mg ranolazin.

Andre innholdsstoffer er: hypromellose, magnesiumstearat, metakrylsyreetylakrylatkopolymer, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumhydroksid, titandioksid og karnaubavoks.

Avhengig av styrken på tablett vil tablett også inneholde:

375 mg tablett: makrogol, polysorbat 80, Blått #2/Indigokarmin aluminiumslakk (E132)

500 mg tablett: makrogol, talkum, polyvinylalkohol-del hydrolysert, jernoksid gult (E172), jernoksid rødt (E172)

50 mg tablett: glycerol triacetat, laktosemonohydrat, Blått #1/Briljant blå FCF aluminiumslakk(E133) og Gult #5/Tartrazin aluminiumslakk (E102)

Hvordan Ranexa ser ut og innholdet i pakningen

Ranexa depottabletter er ovale tabletter.

375 mg-tablettene er lyseblå og har 375 gravert på den ene siden.

500 mg-tablettene er lys oransje og har 500 gravert på den ene siden.

750 mg-tablettene er lysegrønne og har 750 gravert på den ene siden.

Ranexa fås i esker med 30, 60, eller 100 tabletter i blisterstrips eller 60 tabletter i plastflasker. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

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

Tilvirker

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Tyskland

eller

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for

innehavaren av marknadsföringstillatelsen:

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.

Tlf: +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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.