

 8. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Labigat, depottabletter 500 mg**

**0. D.SP.NR.**

33500

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Labigat

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mg ranolazin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Lys orange oval tablet, med længde: ca. 17 mm, bredde: ca. 8 mm, tykkelse: ca. 7 mm, indgraveret med "500" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Indgivelsesmåde

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

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svært nedsat nyrefunktion defineret som kreatininclearance på < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

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

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

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

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

QT-forlængelse: Ranolazin blokerer IKr og forlænger QTc-intervallet på en dosisrelateret måde. En populationsanalyse af kombinerede data fra patienter og raske frivillige forsøgspersoner påviste, at hældningskoefficienten for plasmakoncentration/QTc-forholdet vurderedes at være 2,4 millisekund pr. 1.000 ng/ml, hvilket ca. svarer til en stigning på 2 til 7 millisekunder i plasmakoncentrationsområdet for ranolazin 500 til 1.000 mg administreret to gange dagligt. Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter med anamnestisk langt QT-syndrom (medfødt eller i familien), patienter med kendt erhvervet forlængelse af QT-intervallet og patienter i behandling med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet (se også pkt. 4.5).

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

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

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

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

Andre lægemidlers indvirkning på ranolazin

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

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

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

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

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

Ranolazins indvirkning på andre lægemidler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet:

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

Amning:

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

Fertilitet:

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

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

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

Metabolisme og ernæring

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

*Sjælden:* hyponatriæmi.

Psykiske forstyrrelser

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

*Sjælden:* desorientering.

Nervesystemet

*Almindelig:* svimmelhed, hovedpine.

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

*Sjælden:* amnesi, nedsat bevidsthedsniveau, bevidsthedstab, koordinationsforstyrrelser, gang-forstyrrelser, parosmi.

*Ikke kendt:* myoklonus

Øjne

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

Øre og labyrint

*Ikke almindelig:* vertigo, tinnitus.

*Sjælden:* nedsat hørelse.

Vaskulære sygdomme

*Ikke almindelig*: hedetur, hypotension.

*Sjælden:* perifer kuldefølelse, ortostatisk hypotension.

Luftveje, thorax og mediastinum

*Ikke almindelig:* dyspnø, hoste, epistaxis.

*Sjælden:* sammensnøring af strube.

Mave-tarm-kanalen

*Almindelig:* forstoppelse, opkastning, kvalme.

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

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

Hud og subkutane væv

*Ikke almindelig:* pruritus, hyperhidrosis.

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

Knogler, led, muskler og bindevæv

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

Nyrer og urinveje

*Ikke almindelig:* dysuri, hæmaturi, kromaturi.

*Sjælden:* akut nyresvigt, urinretention.

Det reproduktive system og mammae

*Sjælden:* erektil dysfunktion.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: asteni.

Ikke almindelig: udmattelse, perifere ødemer.

Undersøgelser

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

*Sjælden:* forhøjede leverenzymtal.

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

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

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

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

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

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

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hjertemidler, ATC-kode: C01EB18

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

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

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

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

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

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

I et andet forsøg, ERICA, blev ranolazin givet sammen med amlodipin 10 mg én gang dagligt (den maksimale godkendte dosis). 565 patienter blev randomiseret til behandling med en startdosis ranolazin 500 mg to gange dagligt eller placebo i 1 uge efterfulgt af 6 uger med ranolazin 1.000 mg to gange dagligt eller placebo i tillæg til samtidig behandling med amlodipin 10 mg én gang dagligt. Derudover behandledes 45 % af forsøgspopulationen med langtidsvirkende nitrater. Ranolazin medførte signifikante fald i antallet af angina-anfald pr. uge (p = 0,028) og i forbruget af hurtigvirkende nitroglycerin (p = 0,014) sammenlignet med placebo. Såvel det gennemsnitlige antal angina-anfald som forbruget af nitroglycerin-tabletter faldt med ca. ét anfald/én tablet pr. uge. I det primære doseringsforsøg, MARISA, blev ranolazin anvendt som monoterapi. 191 patienter blev randomiseret til behandling med ranolazin 500 mg to gange dagligt, 1.000 mg to gange dagligt, 1.500 mg to gange dagligt og matchende placebo, alle i 1 uge i et overkrydsningsdesign. Ranolazin var signifikant bedre end placebo til at forlænge arbejdsvarigheden, tid til angina-anfald og tid til 1 mm-ST-segment-depression ved alle undersøgte doser med et observeret dosis-respons-forhold. Forbedringen i arbejdsvarighed var statistisk signifikant sammenlignet med placebo ved alle tre doser ranolazin fra 24 sekunder ved 500 mg administreret to gange dagligt til 46 sekunder ved 1.500 mg administreret to gange dagligt, og der blev dermed påvist et dosisrelateret respons. I dette forsøg var arbejdsvarigheden længst hos 1.500 mg-gruppen, men der blev konstateret en uforholdsmæssig stigning i bivirkninger, og 1.500 mg-dosen blev derfor ikke undersøgt yderligere.

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

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

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den maksimale plasmakoncentration (Cmax) efter oral administration af ranolazin ses som regel efter 2 til 6 timer. Steady state opnås generelt inden for 3 dage ved to daglige doser.

Absorption: Ranolazins gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed efter oral administration af ranolazin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse var 35–50 % med store interindividuelle forskelle. Eksponering for ranolazin øges mere end proportionalt med dosis. Steady state-AUC steg 2,5–3 gange, da dosis blev øget fra 500 mg til 1.000 mg to gange dagligt. I et farmakokinetisk forsøg med raske frivillige forsøgspersoner var steady state Cmax i gennemsnit ca. 1.770 ng/ml (SD 1.040), og steady state AUC0-12 var i gennemsnit 13.700 ng x timer/ml (SD 8.290) efter en dosis på 500 mg to gange dagligt. Indtagelse af mad har ingen indvirkning på hastigheden og omfanget af absorptionen af ranolazin.

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

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

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

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

Særlige populationer

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

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

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

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

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

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

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

Indvirkningen af dialyse på ranolazins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

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

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

I karcinogenicitetsforsøg over lang tid med ranolazindoser på op til 50 mg/kg/dag (150 mg/m2/dag) hos mus og 150 mg/kg/dag (900 mg/m2/dag) hos rotter sås der ingen relevant stigning i forekomsten af tumor uanset type. Disse doser svarer til hhv. 0,1 og 0,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis på 2 g baseret på mg/m2 og er den maksimalt tolererede dosis hos disse arter.

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hjælpestoffer for alle ranolazin-depottabletter:

Hydroxypropylmethylcellulose

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer 1:1

Natriumhydroxid

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

Øvrige hjælpestoffer i 500 mg-tabletter:

Polyvinylalkohol (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Polyethylenglycol/Macrogol (E 1521)

Gul jernoxid (E 172)

Rødt jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC 250/90 HVID-aluminiumsfolieblister. Hver karton indeholder 30, 60 eller 100 tabletter eller en hvid HDPE-flaske forseglet med en plastikskruelåg indeholdende 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er muligvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

15351 Pallini, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69709

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-