

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ranexa 375 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 375 mg Ranolazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ranolazin

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

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

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

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

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

Auswirkungen von Ranolazin auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die C_{\max} und die AUC von Atorvastatin 80 mg einmal täglich um das 1,4- bzw. 1,3-Fache und veränderte die C_{\max} und die AUC der Atorvastatin-Metabolite um weniger als 35 %. Eine Dosisbegrenzung von Atorvastatin und eine entsprechende

Überwachung der klinischen Parameter sind bei Patienten, die Ranexa einnehmen, in Erwägung zu ziehen.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ranolazin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ranexa darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ranolazin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Ratten zeigten, dass Ranolazin in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Ranexa darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation.

Selten: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Beklemmung, Insomnie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen.

Selten: Desorientiertheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.

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

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

Nicht bekannt: Myoklonus.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen, Sehstörung, Doppelsehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus.

Selten: Eingeschränktes Hörvermögen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hitzewallung, Hypotonie.

Selten: periphere Kälte, orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Husten, Epistaxis.

Selten: Engegefühl im Rachen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit.

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

Selten: Pankreatitis, erosive Duodenitis, orale Hypästhesie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Hyperhidrose.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dysurie, Hämaturie, Chromaturie.

Selten: akutes Nierenversagen, Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie.

Gelegentlich: Müdigkeit, peripheres Ödem.

Untersuchungen

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

Selten: Leberenzymwerte erhöht.

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

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

Zu den Erfahrungen nach Markteinführung gehören Berichte über absichtliche Überdosierung mit Ranexa allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit tödlichem Ausgang.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Anbetracht der dosisabhängigen Nebenwirkungen und der ähnlichen Wirksamkeit bei 750 und 1000 mg zweimal täglich wird eine Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich empfohlen.

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

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

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

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

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

Patienten ≥ 75 Jahren berichtet, die mit Ranolazin behandelt wurden (17 % vs. 11,3 %); zusätzlich war eine numerische Erhöhung der Gesamtmortalität bei Patienten ≥ 75 Jahren zu beobachten (9,2 % vs. 5,1 %; $p = 0,074$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

Spezielle Populationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Langzeitstudien zum karzinogenen Potenzial bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag (150 mg/m²/Tag) an Mäusen und 150 mg/kg/Tag (900 mg/m²/Tag) an Ratten zeigte sich keine relevante Zunahme beim Vorkommen von Tumortypen jeglicher Art. Diese Dosierungen entsprechen dem 0,1- bzw. 0,8-Fachen der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosis von 2 Gramm (nach mg/m²) und stellen die maximal tolerierten Dosen für diese Species dar.

Bei männlichen und weiblichen Ratten hatte die orale Gabe von Ranolazin, die jeweils zu 3,6-fach bzw. 6,6-fach höheren Expositionen (AUC) führte als beim Menschen erwartet, keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Studien zur embryo-fetalen Toxizität wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt: Es wurden keine Auswirkungen auf Kaninchenföten festgestellt, wenn die Muttertiere Plasmaspiegeln (AUC) von Ranolazin ausgesetzt waren, die den erwarteten Plasmaspiegeln beim Menschen entsprachen. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf Föten festgestellt, wenn die Muttertiere 2-fach höheren Plasmaspiegeln (AUC) ausgesetzt waren als beim Menschen erwartet. Wenn die Exposition der Muttertiere das 7,5-fache derjenigen beim Menschen betrug, wurden ein geringeres fetales Gewicht und eine geringere Ossifikation beobachtet. Waren säugende Muttertiere einer 1,3-fach höheren Exposition als der erwarteten menschlichen ausgesetzt, wurde keine postnatale Mortalität von Jungtieren registriert, während bei einer 3-fach höheren Exposition postnatale Mortalität registriert wurde, welches gleichzeitig ein Beleg für den Übergang von Ranolazin in die Rattenmilch ist. Bei Expositionen, die vergleichbar mit denen beim Menschen waren, wurden keine negativen Auswirkungen auf neugeborene Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:

Carnaubawachs

Hypromellose

Magnesiumstearat

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (Typ A; relative Molmasse: ca. 250000))

Mikrokristalline Cellulose

Natriumhydroxid

Titandioxid

Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375-mg-Tablette:

Macrogol

Polysorbat 80

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung: 5 Jahre

Flaschenpackung: 4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juli 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

10.2020

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

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ranexa 500 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Ranolazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ranolazin

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

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

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

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

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

Auswirkungen von Ranolazin auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

Atorvastatin: Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die C_{\max} und die AUC von Atorvastatin 80 mg einmal täglich um das 1,4- bzw. 1,3-Fache und veränderte die C_{\max} und die AUC der Atorvastatin-Metabolite um weniger als 35 %. Eine Dosisbegrenzung von Atorvastatin und eine entsprechende

Überwachung der klinischen Parameter sind bei Patienten, die Ranexa einnehmen, in Erwägung zu ziehen.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ranolazin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ranexa darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ranolazin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Ratten zeigten, dass Ranolazin in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Ranexa darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation.

Selten: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Beklemmung, Insomnie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen.

Selten: Desorientiertheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.

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

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

Nicht bekannt: Myoklonus.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen, Sehstörung, Doppelsehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus.

Selten: Eingeschränktes Hörvermögen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hitzewallung, Hypotonie.

Selten: periphere Kälte, orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Husten, Epistaxis.

Selten: Engegefühl im Rachen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit.

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

Selten: Pankreatitis, erosive Duodenitis, orale Hypästhesie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Hyperhidrose.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dysurie, Hämaturie, Chromaturie.

Selten: akutes Nierenversagen, Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie.

Gelegentlich: Müdigkeit, peripheres Ödem.

Untersuchungen

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

Selten: Leberenzymwerte erhöht.

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

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

Zu den Erfahrungen nach Markteinführung gehören Berichte über absichtliche Überdosierung mit Ranexa allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit tödlichem Ausgang.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Anbetracht der dosisabhängigen Nebenwirkungen und der ähnlichen Wirksamkeit bei 750 und 1000 mg zweimal täglich wird eine Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich empfohlen.

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

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

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

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

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

Patienten ≥ 75 Jahren berichtet, die mit Ranolazin behandelt wurden (17 % vs. 11,3 %); zusätzlich war eine numerische Erhöhung der Gesamtmortalität bei Patienten ≥ 75 Jahren zu beobachten (9,2 % vs. 5,1 %; $p = 0,074$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

Spezielle Populationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Langzeitstudien zum karzinogenen Potenzial bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag (150 mg/m²/Tag) an Mäusen und 150 mg/kg/Tag (900 mg/m²/Tag) an Ratten zeigte sich keine relevante Zunahme beim Vorkommen von Tumortypen jeglicher Art. Diese Dosierungen entsprechen dem 0,1- bzw. 0,8-Fachen der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosis von 2 Gramm (nach mg/m²) und stellen die maximal tolerierten Dosen für diese Species dar.

Bei männlichen und weiblichen Ratten hatte die orale Gabe von Ranolazin, die jeweils zu 3,6-fach bzw. 6,6-fach höheren Expositionen (AUC) führte als beim Menschen erwartet, keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Studien zur embryo-fetalen Toxizität wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt: Es wurden keine Auswirkungen auf Kaninchenföten festgestellt, wenn die Muttertiere Plasmaspiegeln (AUC) von Ranolazin ausgesetzt waren, die den erwarteten Plasmaspiegeln beim Menschen entsprachen. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf Föten festgestellt, wenn die Muttertiere 2-fach höheren Plasmaspiegeln (AUC) ausgesetzt waren als beim Menschen erwartet. Wenn die Exposition der Muttertiere das 7,5-fache derjenigen beim Menschen betrug, wurden ein geringeres fetales Gewicht und eine geringere Ossifikation beobachtet. Waren säugende Muttertiere einer 1,3-fach höheren Exposition als der erwarteten menschlichen ausgesetzt, wurde keine postnatale Mortalität von Jungtieren registriert, während bei einer 3-fach höheren Exposition postnatale Mortalität registriert wurde, welches gleichzeitig ein Beleg für den Übergang von Ranolazin in die Rattenmilch ist. Bei Expositionen, die vergleichbar mit denen beim Menschen waren, wurden keine negativen Auswirkungen auf neugeborene Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:

Carnaubawachs

Hypromellose

Magnesiumstearat

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (Typ A; relative Molmasse: ca. 250000)

Mikrokristalline Cellulose

Natriumhydroxid

Titandioxid

Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500-mg-Tablette:

Macrogol

Poly(vinylalkohol)

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung: 5 Jahre

Flaschenpackung: 4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juli 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

10.2020

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

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ranexa 750 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 750 mg Ranolazin.

Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 0,04 mg Tartrazin (E 102) und 12,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

Lactose: Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Tartrazin (E 102): Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff Tartrazin (E 102), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ranolazin

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

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

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

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

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

Auswirkungen von Ranolazin auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

Simvastatin: Der Metabolismus und die Clearance von Simvastatin sind in hohem Maße von CYP3A4 abhängig. Ranexa 1000 mg zweimal täglich erhöhte die Plasmakonzentrationen von Simvastatin-Lacton und Simvastatinsäure um etwa das 2-Fache. Das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde mit hohen Dosen von Simvastatin in Verbindung gebracht und nach Markteinführung sind Fälle von

Rhabdomyolyse bei Patienten beobachtet worden, die Ranexa und Simvastatin erhalten haben. Die Dosis von Simvastatin ist bei Patienten, die Ranexa einnehmen, auf einmal täglich 20 mg zu begrenzen, unabhängig von der Ranexa-Dosis.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ranolazin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ranexa darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ranolazin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Ratten zeigten, dass Ranolazin in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Ranexa darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Ranexa auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ranexa kann Schwindel, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Verwirrheitszustände, gestörte Koordination, Halluzinationen verursachen

(siehe Abschnitt 4.8), was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation.

Selten: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Beklemmung, Insomnie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen.

Selten: Desorientiertheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.

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

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

Nicht bekannt: Myoklonus.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen, Sehstörung, Doppeltsehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus.

Selten: Eingeschränktes Hörvermögen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hitzewallung, Hypotonie.

Selten: periphere Kälte, orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Husten, Epistaxis.

Selten: Engegefühl im Rachen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit.

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

Selten: Pankreatitis, erosive Duodenitis, orale Hypästhesie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Hyperhidrose.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dysurie, Hämaturie, Chromaturie.

Selten: akutes Nierenversagen, Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie.

Gelegentlich: Müdigkeit, peripheres Ödem.

Untersuchungen

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

Selten: Leberenzymwerte erhöht.

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

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

Zu den Erfahrungen nach Markteinführung gehören Berichte über absichtliche Überdosierung mit Ranexa allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit tödlichem Ausgang.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Ranexa führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl von Angina-Attacken pro Woche sowie des Verbrauchs an schnell wirksamem Nitroglycerin. Während der Behandlung entwickelte sich keine Toleranz gegenüber Ranolazin, und nach abruptem Absetzen wurden keine Fälle einer Rebound-bedingten Zunahme von Angina-Attacken beobachtet. Bei einer

Dosierung von 1000 mg zweimal täglich betrug die Verbesserung der Belastungsdauer bei Frauen etwa 33 % der bei Männern erreichten Verbesserung. Der Rückgang der Häufigkeit von Angina-Attacken und des Verbrauchs an Nitroglycerin war jedoch bei Männern und Frauen gleich. In Anbetracht der dosisabhängigen Nebenwirkungen und der ähnlichen Wirksamkeit bei 750 und 1000 mg zweimal täglich wird eine Maximaldosis von 750 mg zweimal täglich empfohlen.

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

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

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

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

In einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten, ereignisbezogenen Phase-III-Studie (RIVER-PCI) wurden 2604 Patienten im Alter ≥ 18 Jahren mit chronischer Angina pectoris und unvollständiger Revaskularisation nach perkutaner Koronarintervention (PCI) mit bis zu 1000 mg Ranolazin zweimal täglich behandelt (diese Dosis ist in der aktuellen Fachinformation nicht zugelassen). Es wurde kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf den primären kombinierten Studienendpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von Ischämie-bedingter Revaskularisation oder Ischämie-bedingter Hospitalisierung ohne Revaskularisation) in der Ranolazin-Gruppe (26,2 %) versus Placebo-Gruppe (28,3 %) festgestellt, HR 0,95, 95%-KI 0,82 – 1,10; $p = 0,48$. Das Risiko für Gesamtmortalität,

kardiovaskulären Tod oder ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz war zwischen den Behandlungsgruppen der Gesamtpopulation vergleichbar; dennoch wurden MACE im Vergleich zu Placebo häufiger bei Patienten ≥ 75 Jahren berichtet, die mit Ranolazin behandelt wurden (17 % vs. 11,3 %); zusätzlich war eine numerische Erhöhung der Gesamtmortalität bei Patienten ≥ 75 Jahren zu beobachten (9,2 % vs. 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

Spezielle Populationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Langzeitstudien zum karzinogenen Potenzial bei Ranolazin-Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag (150 mg/m²/Tag) an Mäusen und 150 mg/kg/Tag (900 mg/m²/Tag) an Ratten zeigte sich keine relevante Zunahme beim Vorkommen von Tumortypen jeglicher Art. Diese Dosierungen entsprechen dem 0,1- bzw. 0,8-Fachen der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Dosis von 2 Gramm (nach mg/m²) und stellen die maximal tolerierten Dosen für diese Species dar.

Bei männlichen und weiblichen Ratten hatte die orale Gabe von Ranolazin, die jeweils zu 3,6-fach bzw. 6,6-fach höheren Expositionen (AUC) führte als beim Menschen erwartet, keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Studien zur embryo-fetalen Toxizität wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt: Es wurden keine Auswirkungen auf Kaninchenföten festgestellt, wenn die Muttertiere Plasmaspiegeln (AUC) von Ranolazin ausgesetzt waren, die den erwarteten Plasmaspiegeln beim Menschen entsprachen. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf Föten festgestellt, wenn die Muttertiere 2-fach höheren Plasmaspiegeln (AUC) ausgesetzt waren als beim Menschen erwartet. Wenn die Exposition der Muttertiere das 7,5-fache derjenigen beim Menschen betrug, wurden ein geringeres fetales Gewicht und eine geringere Ossifikation beobachtet. Waren säugende Muttertiere einer 1,3-fach höheren Exposition als der erwarteten menschlichen ausgesetzt, wurde keine postnatale Mortalität von Jungtieren registriert, während bei einer 3-fach höheren Exposition postnatale Mortalität registriert wurde, welches gleichzeitig ein Beleg für den Übergang von Ranolazin in die Rattenmilch ist. Bei Expositionen, die vergleichbar mit denen beim Menschen waren, wurden keine negativen Auswirkungen auf neugeborene Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:

Carnaubawachs

Hypromellose

Magnesiumstearat

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (Typ A; relative Molmasse: ca. 250000)

Mikrokristalline Cellulose

Natriumhydroxid

Titandioxid

Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750-mg-Tablette:

Triacetin

Lactose-Monohydrat

Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) und Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung: 5 Jahre

Flaschenpackungen: 4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juli 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

10.2020

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

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.