

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ranolazine ELC 375 mg, tabletten met verlengde afgifte
Ranolazine ELC 500 mg, tabletten met verlengde afgifte
Ranolazine ELC 750 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 375 mg ranolazine.
Elke tablet bevat 500 mg ranolazine.
Elke tablet bevat 750 mg ranolazine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

Witte, langwerpige, convexe filmomhulde tabletten van 15 mm x 7,2 mm, aan één zijde gemerkt met “375”.

Witte, langwerpige, convexe filmomhulde tabletten van 16,5 mm x 8,0 mm, aan één zijde gemerkt met “500”.

Witte, langwerpige, convexe filmomhulde tabletten van 19 mm x 9,2 mm, aan één zijde gemerkt met “750”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ranolazine ELC is geïndiceerd bij volwassenen als extra therapie voor de symptomatische behandeling van patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende kunnen worden gereguleerd door eerstelijns anti-angineuze therapieën (zoals bètablokkers en/of calciumantagonisten) of deze niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ranolazine ELC is verkrijgbaar als tabletten met verlengde afgifte van 375 mg, 500 mg en 750 mg.

Volwassenen: de aanbevolen startdosis Ranolazine ELC is tweemaal daags 375 mg. Na 2–4 weken moet de dosis worden getitreerd tot tweemaal daags 500 mg en, afhankelijk van de reactie van de patiënt, verder worden getitreerd tot aan een aanbevolen maximale dosis van tweemaal daags 750 mg (zie rubriek 5.1).

Als een patiënt behandelingsgerelateerde bijwerkingen ervaart (zoals duizeligheid, misselijkheid of braken), kan het omlaag titreren van Ranolazine ELC tot aan tweemaal daags 500 mg of 375 mg noodzakelijk zijn. Als de symptomen na dosisreductie niet verdwijnen, moet de behandeling worden gestaakt.

Gelijktijdige behandeling met remmers van CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp): bij patiënten die met matig sterke CYP3A4-remmers (bv. diltiazem, fluconazol, erytromycine) of P-gp-remmers

(bv. verapamil, ciclosporine) worden behandeld wordt een zorgvuldige dosistitratie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige gebruik van krachtige CYP3A4-remmers is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Nierfunctiestoornis: bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30–80 ml/min) wordt een zorgvuldige dosistitratie aanbevolen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2). Ranolazine ELC is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Leverfunctiestoornis: bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis wordt een zorgvuldige dosistitratie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Ranolazine ELC is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Ouderen: bij oudere patiënten moet bij dosistitratie zorgvuldigheid worden betracht (zie rubriek 4.4). Bij ouderen kan de blootstelling aan ranolazine groter zijn als gevolg van de leeftijdsgerelateerde daling van de nierfunctie (zie rubriek 5.2). Bij ouderen was de incidentie van bijwerkingen hoger (zie rubriek 4.8).

Laag gewicht: bij patiënten met een laag gewicht (≤ 60 kg) was de incidentie van bijwerkingen hoger. Bij patiënten met een laag gewicht moet bij dosistitratie zorgvuldigheid worden betracht (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Hartfalen: bij patiënten met matig-ernstig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III–IV) moet bij dosistitratie zorgvuldigheid worden betracht (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ranolazine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ranolazine ELC-tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen en mogen niet worden fijn gemaakt, gebroken of gekauwd. Ze mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bv. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, HIV- proteaseremmers, claritromycine, telitromycine en nefazodon) (zie rubrieken 4.2 en 4.5) Gelijktijdige toediening van antiaritmica klasse Ia (bv. kinidine) of klasse III (bv. dofetilide, sotalol) anders dan amiodaron.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven of omhoog titreren van ranolazine bij patiënten bij wie een verhoogde blootstelling wordt verwacht:

- bij gelijktijdige gebruik van matig sterke CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.2 en 4.5)
- bij gelijktijdige gebruik van P-gp-remmers (zie rubrieken 4.2 en 4.5)
- bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2)
- bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30–80 ml/min) (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2)
- bij ouderen (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2)
- bij patiënten met een laag gewicht (≤ 60 kg) (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2)
- bij patiënten met matig-ernstig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III–IV) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met een combinatie van deze factoren wordt een extra verhoging van de blootstelling verwacht. Waarschijnlijk treden er dosisafhankelijke bijwerkingen op. Als ranolazine wordt gebruikt bij patiënten bij wie sprake is van een combinatie van verschillende van deze factoren, dan moeten deze patiënten frequent worden gecontroleerd op bijwerkingen, en als dit nodig blijkt te zijn moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt.

Het risico dat een hogere blootstelling in deze verschillende subgroepen leidt tot bijwerkingen is hoger bij patiënten bij wie de CYP2D6-activiteit gebrekkig is (slechte metaboliseerders, SM) dan bij patiënten met CYP2D6-metaboliserende capaciteit (uitgebreide metaboliseerders, UM) (zie rubriek 5.2). De voorzorgsmaatregelen hierboven zijn gebaseerd op het risico bij een CYP2D6-SM-patiënt, en zijn nodig wanneer de CYP2D6-status onbekend is. De noodzaak voor voorzorgsmaatregelen is bij patiënten met een CYP2D6-UM-status lager. Als de CYP2D6-status van de patiënt is vastgesteld (bv. door genotypering) of bij patiënten waarvan al bekend was dat de status UM is, kan ranolazine met voorzichtigheid worden gebruikt wanneer deze patiënten een combinatie van verschillende van de hierboven vermelde risicofactoren hebben.

QT-prolongatie: ranolazine blokkeert IKr en verlengt het QTc-interval op een dosisgerelateerde manier. Een op de populatie gebaseerde analyse van gecombineerde gegevens van patiënten en gezonde vrijwilligers toonde aan dat de helling van de relatie tussen plasmaconcentratie en QTc werd berekend op 2,4 msec per 1000 ng/ml, wat ongeveer gelijk is aan een *stijging* van 2 tot 7 msec over het plasmaconcentratiebereik voor *tweemaal daags* ranolazine 500 tot 1000 mg. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met congenitaal lange-QT-syndroom in hun voorgeschiedenis of met lange-QT-syndroom in hun familiegeschiedenis, bij patiënten van wie bekend is dat ze een QT-intervalprolongatie hebben verworven en bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die de QTc-interval beïnvloeden (zie ook rubriek 4.5).

Interactie met andere geneesmiddelen: van gelijktijdige toediening met CYP3A4-inductoren wordt verwacht dat dit leidt tot een gebrekkige werkzaamheid. Ranolazine mag niet worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, St. Janskruid) (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis: de nierfunctie neemt met de leeftijd af en daarom is het tijdens behandeling met ranolazine belangrijk dat de nierfunctie regelmatig wordt gecontroleerd (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.2).

Natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, d.w.z. dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De effecten van andere geneesmiddelen op ranolazine

CYP3A4- of P-gp-remmers: ranolazine is een substraat van cytochroom CYP3A4. Remmers van CYP3A4 verhogen de plasmaconcentraties van ranolazine. Het potentieel voor dosisgerelateerde bijwerkingen (bv. misselijkheid, duizeligheid) kan bij hogere plasmaconcentraties ook toenemen. Door gelijktijdige behandeling met tweemaal daags ketoconazol 200 mg steeg de AUC van ranolazine met een factor 3 tot 3,9 tijdens behandeling met ranolazine. Het combineren van ranolazine met krachtige CYP3A4-remmers (bv. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, HIVproteaseremmers, claritromycine, telitromycine en nefazodon) is contra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Grapefruitsap (pompelmoessap) is ook een krachtige CYP3A4-remmer.

Diltiazem (180 tot 360 mg per dag), een matig sterke CYP3A4-remmer, veroorzaakt dosisafhankelijke stijgingen, met een factor 1,5 tot 2,4, van de gemiddelde steady-state-concentraties van ranolazine. Bij patiënten die met diltiazem of andere matig sterke CYP3A4-remmers (bv. erytromycine, fluconazol) worden behandeld wordt een zorgvuldige dosistitratie van ranolazine aanbevolen. Omlaag titreren van ranolazine kan noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ranolazine is een substraat voor P-gp. Remmers van P-gp (bv. ciclosporine, verapamil) verhogen de plasmawaarden van ranolazine. Verapamil (driemaal daags 120 mg) verhoogt de steady-stateconcentraties van ranolazine met een factor 2,2. Bij patiënten die met P-gp-remmers worden behandeld wordt een zorgvuldige dosistitratie van ranolazine aanbevolen. Omlaag titreren van ranolazine kan noodzakelijk zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

CYP3A4-inductoren: rifampicine (eenmaal daags 600 mg) verlaagt de steady-state-concentraties van ranolazine met ongeveer 95%. Er mag niet met de behandeling met ranolazine worden gestart tijdens toediening van inductoren van CYP3A4 (bv. rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, St. Janskruid) (zie rubriek 4.4).

CYP2D6-remmers: ranolazine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP2D6, daarom kunnen remmers van dit enzym de plasmaconcentraties van ranolazine doen stijgen. De krachtige CYP2D6-remmer paroxetine verhoogde, bij een dosis van 20 mg per dag, de steady-state-plasmaconcentraties van twee maal daags 1000 mg ranolazine met gemiddeld een factor 1,2. Er is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk. Bij het dosisniveau van tweemaal daags 500 mg kan gelijktijdige toediening van een krachtige remmer van CYP2D6 resulteren in een stijging van de AUC van ranolazine met ongeveer 62%.

De effecten van ranolazine op andere geneesmiddelen

Ranolazine is een matige tot krachtige remmer van P-gp en een lichte remmer van CYP3A4, en het is mogelijk dat het de plasmaconcentraties van P-gp- of CYP3A4-substraten verhoogd. De distributie in weefsel van geneesmiddelen die door P-gp worden getransporteerd kan toenemen.

Dosisaanpassing van gevoelige CYP3A4-substraten (bv. simvastatine, lovastatine) en CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische marge (bv. ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus) kan nodig zijn omdat ranolazine de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kan verhogen.

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat ranolazine een lichte remmer van CYP2D6 is. Ranolazine 750 mg tweemaal daags verhoogde de plasmaconcentraties van metoprolol met een factor 1,8. Daarom kan de blootstelling aan metoprolol of andere CYP2D6-substraten (bv. propafenon en flecaïnide of, in mindere mate, tricyclische antidepressiva en antipsychotica) tijdens gelijktijdige toediening met ranolazine stijgen, en het kan dan ook nodig zijn om de doses van deze geneesmiddelen te verlagen.

Het potentieel voor remming van CYP2B6 is niet beoordeeld. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van CYP2B6-substraten (bv. bupropion, efavirenz, cyclofosfamide).

Digoxine: bij gelijktijdige toediening van ranolazine en digoxine werd een stijging van de digoxineconcentraties in plasma met gemiddeld een factor 1,5 gemeld. Daarom moeten de digoxinewaarden na initiatie en beëindiging van behandeling met ranolazine worden bewaakt.

Simvastatine: het metabolisme en de klaring van simvastatine zijn in hoge mate afhankelijk van CYP3A4. Twee maal daags 1000 mg ranolazine verhoogde de plasmaconcentraties van simvastatine lacton, simvastatinezuur ongeveer tweevoudig. Rabdomyolyse werd geassocieerd met hoge doses simvastatine en gevallen van rabdomyolyse werden waargenomen bij patiënten die ranolazine en simvastatine kregen, tijdens ervaring na het in de handel brengen. Beperk de dosis simvastatine tot 20 mg eenmaal daags bij patiënten die om het even welke dosis ranolazine nemen.

Atorvastatine: Tweemaal daags 1000 mg ranolazine verhoogde de C_{max} en de AUC van atorvastatine 80 mg eenmaal daags met respectievelijk een factor 1,4 en 1,3, en veranderde de C_{max} en AUC van atorvastatinemetabolieten minder dan 35%. Dosisbeperking van atorvastatine en passende klinische monitoring kunnen overwogen worden bij gebruik van ranolazine.

Dosisbeperking van andere statines, gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. lovastatine), kan worden overwogen bij gebruik van ranolazine.

Tacrolimus, ciclosporine, sirolimus, everolimus: Verhoogde plasmaconcentraties van tacrolimus, een CYP3A4-substraat, werden waargenomen bij patiënten na toediening van ranolazine. Het wordt aangeraden de bloedspiegels van tacrolimus te monitoren bij gelijktijdige toediening van ranolazine en tacrolimus en de dosis tacrolimus dienovereenkomstig aan te passen. Dit wordt eveneens aangeraden voor andere CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische marge (bv. ciclosporine, sirolimus, everolimus).

Geneesmiddelen die getransporteerd worden door de *Organic Cation Transporter-2* (OCT-2): De plasmablootstelling aan metformine (1000 mg tweemaal daags) werd met een factor 1,4 en 1,8 verhoogd in patiënten met type 2 diabetes mellitus wanneer het samen met respectievelijk 500 mg en 1000 mg ranolazine tweemaal daags werd ingenomen. De blootstelling aan andere OCT2-substraten, o.a. maar niet gelimiteerd tot pindolol en varenicline, kan in dezelfde mate worden beïnvloed.

Er is een theoretisch risico dat gelijktijdige behandeling met ranolazine en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de QTc-interval verlengen, mogelijk een farmacodynamische interactie veroorzaakt en dat dit het mogelijke risico van ventriculaire aritmieën vergroot. Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn onder meer bepaalde antihistamines (bv. terfenadine, astemizol, mizolastine), bepaalde antiaritmiegeneesmiddelen (bv. kinidine, disopyramide, procainamide), erytromycine en tricyclische antidepressiva (bv. imipramine, doxepine, amitriptyline).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: er is een beperkt aantal gegevens over het gebruik van ranolazine bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren toont embryotoxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Ranolazine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding: het is niet bekend of ranolazine wordt uitgescheiden in moedermelk. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens uit onderzoek op ratten hebben een excretie van ranolazine in de melk aangetoond (voor details zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Ranolazine mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid: De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Het effect van ranolazine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van ranolazine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ranolazine kan duizeligheid, wazig zien, diplopie, een staat van verwarring, abnormale coördinatie en hallucinaties veroorzaken (zie rubriek 4.8), wat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen bij patiënten die ranolazine ontvangen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard en ontwikkelen zich vaak gedurende de eerste twee weken van de behandeling. Deze bijwerkingen werden gemeld tijdens fase III van het klinisch ontwikkelingsprogramma, waarbij in totaal 1030 patiënten met chronische angina pectoris met ranolazine werden behandeld.

De bijwerkingen waarvan het ten minste mogelijk wordt geacht dat zij samenhangen met de behandeling worden hieronder vermeld, ingedeeld naar lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexia, verminderde eetlust, dehydratie.

Zelden: hyponatriëmie.

Psychische stoornissen

Soms: angst, slapeloosheid, verwardheid, hallucinaties

Zelden: desoriëntatie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: lethargie, syncope, hypo-esthesie, slaperigheid, tremor, posturale duizeligheid, paresthesie.

Zelden: amnesie, verlaagd bewustzijnsniveau, bewustzijnsverlies, abnormale coördinatie, gangstoornis, parosmie

Niet bekend: myoclonus.

Oogaandoeningen

Soms: wazig zien, visusstoornis, diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo, tinnitus.

Zelden: gehoorstoornis.

Bloedvataandoeningen

Soms: opvliegers, hypotensie

Zelden: perifere kou, orthostatische hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu, hoesten, epistaxis.

Zelden: opgezette keel.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: constipatie, braken, misselijkheid.

Soms: buikpijn, droge mond, dyspepsie, winderigheid, maagklachten.

Zelden: pancreatitis, erosieve duodenitis, orale hypo-esthesie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, hyperhidrose.

Zelden: angio-oedeem, allergische dermatitis, urticaria, angstzweet, huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Soms: pijn in de extremiteiten, spierkrampen, gewrichtszwelling, spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: dysurie, hematurie, chromaturie.

Zelden: acuut nierfalen, urineretentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: erectiele disfunctie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie.

Soms: vermoeidheid, perifeer oedeem.

Onderzoeken

Soms: verhoogde creatinewaarde in bloed, verhoogde ureumwaarde in bloed, verlengde gecorrigeerde QT-interval, verhoogd aantal trombocyten of leukocyten, gewichtsverlies.

Zelden: verhoogde leverenzymwaarde.

Het bijwerkingenprofiel was over het algemeen gelijk aan dat van het MERLIN-TIMI 36-onderzoek. In deze langdurige studie is acuut nierfalen ook gemeld met een incidentie van minder dan 1% bij patiënten met placebo en bij patiënten onder ranolazine. Beoordelingen bij patiënten die mogelijk een verhoogd risico hebben van bijwerkingen wanneer zij worden behandeld met andere anti-angineuze geneesmiddelen, zoals patiënten met diabetes, klasse I en II hartfalen of een obstructieve aandoening van de luchtwegen, bevestigden dat deze aandoeningen niet in verband werden gebracht met klinisch relevante stijgingen in de incidentie van bijwerkingen.

Er werd een verhoogde incidentie van bijwerkingen gezien bij patiënten die behandeld werden met ranolazine in de RIVER-PCI studie (zie rubriek 5.1), waar patiënten met een onvolledige revascularisatie na een percutane coronaire interventie (post-PCI) ranolazine kregen tot 1000 mg tweemaal per dag of placebo gedurende ongeveer 70 weken. In deze studie was er een hogere melding van congestief hartfalen in de ranolazinegroep (2,2% vs. 1,0% bij placebo). Ook een transient ischemisch attack (voorbijgaande ischemische aanval) kwam vaker voor bij patiënten behandeld met ranolazine 1000 mg tweemaal daags, vergeleken met een placebo (respectievelijk 1,0% vs. 0,2%); de incidentie van een beroerte was echter gelijkaardig in de behandelde groepen (ranolazine 1,7% vs. placebo 1,5%).

Ouderen, nierfunctiestoornis en laag lichaamsgewicht: over het algemeen komen bijwerkingen vaker voor bij oudere patiënten en bij patiënten met een nierfunctiestoornis; de soorten bijwerkingen in deze subgroepen waren echter gelijk aan die in de algemene populatie werden waargenomen. Van de vaakst gemelde bijwerkingen traden bij gebruik van ranolazine de volgende bijwerkingen bij oudere patiënten (≥ 75 jaar oud) nog vaker op dan bij jongere patiënten (< 75 jaar oud) (voor placebo gecorrigeerde frequenties): obstipatie (8% versus 5%), misselijkheid (6% versus 3%), hypotensie (5% versus 1%) en braken (4% versus 1%).

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 30 -80 ml/min) in vergelijking met diegenen met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 80 ml/min), behoorden tot de meest gemelde bijwerkingen met de daarbij horende voor placebo gecorrigeerde frequenties: obstipatie (8% versus 4%), duizeligheid (7% versus 5%) en misselijkheid (4% versus 2%).

Over het algemeen was het soort en de frequentie van de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met een laag lichaamsgewicht (≤ 60 kg) gelijk aan die van patiënten met een hoge lichaamsgewicht (> 60 kg); de voor placebo gecorrigeerde frequenties van de volgende vaak voorkomende bijwerkingen waren echter hoger bij patiënten met een lager lichaamsgewicht dan bij zwaardere patiënten: misselijkheid (14% versus 2%), braken (6% versus 1%) en hypotensie (4% versus 2%).

Laboratoriumbepalingen: bij gezonde proefpersonen en bij patiënten die met ranolazine werden behandeld zijn lichte, klinisch niet-significante, reversibele verhogingen van de serumcreatininewaarden waargenomen. Er werd geen met deze bevindingen samenhangende renale toxiciteit waargenomen. Een nierfunctieonderzoek bij gezonde vrijwilligers toonde een reductie in de creatinineklaring aan zonder verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid die consistent is met de remming van de renale tubulaire secretie van creatinine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

In een oraal verdraagbaarheidsonderzoek met een hoge dosis nam bij anginapatiënten de incidentie van duizeligheid, misselijkheid en braken op een dosisafhankelijke manier toe. In aanvulling op deze bijwerkingen werden in een onderzoek met intraveneuze overdosis bij gezonde vrijwilligers ook

diplopie, lethargie en syncope waargenomen. In geval van een overdosis moet de patiënt zorgvuldig worden bewaakt en moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn.

Ongeveer 62% van de ranolazine wordt aan plasma-eiwitten gebonden en daarom is volledige klaring via hemodialyse onwaarschijnlijk.

Volgens de postmarketingervaring zijn er meldingen geweest van opzettelijke overdosering van ranolazine, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, met een fatale afloop.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere cardiale preparaten, ATC-code: C01EB18

Werkingsmechanisme: het werkingsmechanisme van ranolazine is grotendeels onbekend. Ranolazine heeft mogelijk een lichte anti-angineuze werking door remming van de late natriumstroom in hartcellen. Dit vermindert de intracellulaire natriumaccumulatie en verlaagt als gevolg daarvan de intracellulaire calciumoverbelasting. Omdat ranolazine de late natriumstroom verlaagt, wordt aangenomen dat het deze intracellulaire ionische onbalans tijdens ischemie vermindert. Deze daling van de cellulaire calciumoverbelasting verbetert naar verwachting de myocardiale relaxatie en verlaagt daardoor de linker ventriculaire diastolische stijfheid. Het klinisch bewijs van remming van de late natriumstroom door ranolazine wordt geleverd door een significante verkorting van de QTc-interval en een verbetering in de diastolische relaxatie in een open-label-onderzoek met 5 patiënten met een lange-QT-syndroom (LQT3 met de SCN5A ΔKPQ genmutatie).

Deze effecten zijn niet afhankelijk van verandering in hartslagfrequentie, bloeddruk of vasodilatatie.

Farmacodynamische effecten

Hemodynamische effecten: in gecontroleerd onderzoek werd een minimale afname van de gemiddelde hartfrequentie (< 2 slagen per minuut) en van de gemiddelde systolische bloeddruk (< 3 mmHg) waargenomen bij patiënten die alleen met ranolazine of met ranolazine in combinatie met andere antiangineuze geneesmiddelen werden behandeld.

Elektrocardiografische effecten: bij patiënten die met ranolazine werden behandeld zijn dosis- en plasmaconcentratiegerelateerde stijgingen van de QTc-interval (ongeveer 6 msec bij tweemaal daags 1000 mg), daling van de T-golfamplitude en in sommige gevallen ingekeepte (notched) T-golven waargenomen. Van deze effecten van ranolazine op het oppervlakte-elektrocardiogram wordt aangenomen dat zij het gevolg zijn van remming van de snelcorrigerende kaliumstroom, die het ventriculaire actiepotentiaal verlengt en van remming van de late natriumstroom, die het ventriculaire actiepotentiaal verkort. Een populatie-analyse van gecombineerde gegevens van 1.308 patiënten en gezonde vrijwilligers vertoonde een gemiddelde stijging van de QTc vanaf de basislijn met 2,4 msec per 1.000 ng/ml ranolazine-plasmaconcentratie. Deze waarde is consistent met gegevens uit pivotaal klinisch onderzoek, waarbij na doses van tweemaal daags 500 en 750 mg de gemiddelde veranderingen in QTcF (correctieformule van Fridericia) vanaf de uitgangswaarde respectievelijk 1,9 en 4,9 msec waren. De helling is groter bij patiënten met een klinisch significante leverfunctiestoornis.

In een groot uitkomstenonderzoek (MERLIN-TIMI 36) bij 6.560 patiënten met UA/NSTEMI ACS werd geen verschil zien tussen ranolazine en placebo voor wat betreft het risico van overlijden door alle oorzaken (relatieve risico ranolazine:placebo 0,99), plotselinge hartdood (relatieve risico van ranolazine:placebo 0,87), of de frequentie van symptomatisch gedocumenteerde aritmieën (3,0% versus 3,1%).

Er werden geen proaritmische effecten waargenomen bij 3.162 patiënten die met ranolazine werden behandeld op basis van 7-dagen Holter-monitoring in het MERLIN-TIMI 36-onderzoek. Er was een

significant lagere incidentie van aritmieën bij patiënten die met ranolazine werden behandeld (80%) versus placebo (87%), inclusief ventriculaire tachycardie ≥ 8 slagen (5% versus 8%).

Klinische werkzaamheid en veiligheid: in klinisch onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid van ranolazine aangetoond bij de behandeling van patiënten met chronische angina pectoris, zowel bij gebruik van uitsluitend ranolazine als wanneer het voordeel van behandeling met andere anti-angineuze middelen niet optimaal was.

In het pivotale onderzoek, CARISA, werd ranolazine toegevoegd aan de behandeling met eenmaal daags 50 mg atenolol, eenmaal daags 5 mg amlodipine of eenmaal daags 180 mg diltiazem. Voor het ontvangen van 12 weken behandeling met twee maal daags ranolazine 750 mg of twee maal daags ranolazine 1.000 mg of een placebo werden 823 patiënten (23% vrouwen) willekeurig ingedeeld. Ranolazine vertoonde een grotere werkzaamheid dan een placebo door bij de dalconcentratie na 12 weken bij beide onderzochte doses de inspanningstijd te verlengen wanneer deze als extra behandeling werden gebruikt. Tussen de verschillende doses werd echter geen verschil gezien in inspanningsduur (24 seconden in vergelijking met placebo; $p \leq 0,03$).

In vergelijking met een placebo resulteerde gebruik van ranolazine in een significante daling van het aantal angina-pectorisaanvallen per week en in de consumptie van kortwerkend nitroglycerine. Tijdens de behandeling ontwikkelde zich geen tolerantie voor ranolazine en er werd na het abrupt staken van de behandeling als reactie daarop geen stijging in de angina-pectorisaanvallen waargenomen. De verbetering in de inspanningsduur was bij vrouwen ongeveer 33% van de verbetering bij mannen bij een dosisniveau van tweemaal daags 1000 mg. Bij mannen en vrouwen trad echter een vergelijkbare daling in de frequentie van angina-pectorisaanvallen en nitroglycerineconsumptie op. Gezien de dosisafhankelijke bijwerkingen en een vergelijkbare werkzaamheid bij tweemaal daags 750 mg en 1000 mg wordt een maximale dosis van tweemaal daags 750 mg aanbevolen.

In een tweede onderzoek, ERICA, werd ranolazine toegevoegd aan de behandeling met eenmaal daags 10 mg amlodipine (de maximale dosis die op het etiket staat aangegeven). Vijfhonderdvijfenzestig (565) patiënten werden gerandomiseerd aan het gedurende 1 week ontvangen van een startdosis van tweemaal daags ranolazine 500 mg of placebo, gevolgd door 6 weken behandeling met tweemaal daags 1000 mg ranolazine of placebo, in aanvulling op gelijktijdige behandeling met eenmaal daags 10 mg amlodipine. Bovendien ontving 45% van de onderzoekspopulatie ook langwerkende nitraten. Gebruik van ranolazine resulteerde in een significante daling van het aantal angina-pectoris-aanvallen per week ($p = 0,028$) en de consumptie van kortwerkend nitroglycerine ($p = 0,014$) in vergelijking met een placebo. Zowel het gemiddelde aantal angina-pectoris-aanvallen als het gemiddelde aantal geconsumeerde nitroglycerinetabletten daalde met ongeveer één per week.

In het hoofdonderzoek, MARISA, dat als doel had het vaststellen van de juiste dosering, werd ranolazine als monotherapie gebruikt. In een cross-over-onderzoek werden 191 patiënten, elk gedurende een week, willekeurig ingedeeld voor behandeling met tweemaal daags 500 mg, tweemaal daags 1.000 mg of tweemaal daags 1.500 mg ranolazine en een vergelijkbaar placebo. Bij alle onderzochte doses was ranolazine significant beter dan een placebo bij het verlengen van de inspanningsduur, het tijdstip tot aan de angina-pectorisaanval, en het tijdstip tot aan 1 mm STsegmentdepressie, waarbij een duidelijke dosisresponsrelatie werd waargenomen. Bij alle drie de doses ranolazine werd ten opzichte van placebo een statistisch significante verbetering van de inspanningsduur gezien, met 24 seconden bij tweemaal daags 500 mg tot aan 46 seconden bij tweemaal daags 1500 mg, wat een dosisgerelateerde respons laat zien. In dit onderzoek was de inspanningsduur het langste bij de groep met 1500 mg; er was echter een disproportionele stijging van de bijwerkingen, en de dosis van 1500 mg werd niet verder onderzocht.

In een groot uitkomstenonderzoek (MERLIN-TIMI 36) bij 6560 patiënten met UA/NSTEMI ACS werd geen verschil gezien tussen ranolazine en placebo wanneer dit werd toegevoegd aan een standaard medische behandeling (inclusief bètablokkers, calciumkanaalblokkers, nitraten, antitrombotica, lipideverlagende geneesmiddelen en ACE-remmers) voor wat betreft het risico van overlijden door alle oorzaken (relatieve risico ranolazine: placebo 0,99), plotselinge hartdood (relatieve risico van ranolazine: placebo 0,87), of de frequentie van symptomatisch gedocumenteerde

aritmieën (3,0% versus 3,1%). Ongeveer de helft van de patiënten in MERLIN-TIMI 36 had een voorgeschiedenis met angina pectoris. Uit de resultaten blijkt dat de inspanningsduur bij ranolazinepatiënten 31 seconden langer was dan bij placebopatiënten ($p = 0,002$). De Seattle Angina Questionnaire liet significante effecten zien op verscheidene dimensies, inclusief de anginafrequentie ($p < 0,001$), in vergelijking met placebo behandelde patiënten.

Bij de gecontroleerde klinische onderzoeken werd een klein deel niet-blanke patiënten ingeschreven; daarom kunnen geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de werking en de veiligheid bij niet-blanke patiënten.

In een fase III, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 'event-driven' studie (RIVER-PCI) met 2604 patiënten ≥ 18 jaar, met een geschiedenis van chronische angina en onvolledige revascularisatie na een percutane coronaire interventie (PCI), werd de dosis opgetitreerd tot 1000 mg tweemaal per dag (dosering niet goedgekeurd in de huidige SPK). Er is geen significant verschil opgetreden in het samengestelde primaire eindpunt (tijd tot het eerste optreden van een door ischemie veroorzaakte revascularisatie of hospitalisatie zonder revascularisatie) in de ranolazinegroep (26,2%) versus de placebogroep (28,3%) met een hazard ratio = 0,95(95% BI 0,82-1,10 $p = 0,48$). Het risico op mortaliteit, cardiovasculair overlijden of major adverse cardiovascular events (MACE) en hospitalisatie door hartfalen was gelijk in de behandelde groepen in de totale populatie; MACE werd echter vaker gerapporteerd bij patiënten ≥ 75 jaar, die behandeld werden met ranolazine vergeleken met een placebo (respectievelijk 17,0 % vs. 11,3%). Daarnaast was er een numerieke toename in mortaliteit bij patiënten ≥ 75 jaar (9,2% vs. 5,1%, $p=0,074$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van Ranolazine ELC worden binnen 4,5 uur piekplasmaconcentraties (C_{max}) waargenomen (als mediane waarde). Over het algemeen wordt binnen 3 dagen na tweemaal daags toedienen een steady state bereikt.

Absorptie: De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van ranolazine na orale toediening van ranolazine-tabletten met onmiddellijke afgifte varieerde van 35 tot 50%, met grote interindividuele verschillen. De blootstelling aan ranolazine nam méér toe dan in proportie tot de dosis. Er was een toename met factor 2,5 tot 3 in de steady-state AUC wanneer de dosis werd verhoogd van tweemaal daags 500 mg tot tweemaal daags 1000 mg. In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers was de steady-state C_{max} gemiddeld ongeveer 1770 (SD 1040) ng/ml, en was de steady-state AUC₀₋₁₂ gemiddeld 13.700 (SD 8290) ng x u/ml, na een dose van tweemaal daags 500 mg. Voedsel beïnvloedt de snelheid en de mate van absorptie van ranolazine niet.

Distributie: Ongeveer 62% van ranolazine wordt aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk aan alfa 1-zuur-glycoproteïne en enigszins aan albumine. Het gemiddelde steady-state-verdelingsvolume (V_{ss}) is ongeveer 180 l.

Eliminatie: ranolazine wordt primair via de stofwisseling geëlimineerd. Minder dan 5% van de dosis wordt ongewijzigd in de urine en feces uitgescheiden. Na toediening van een enkele orale dosis van 500 mg [¹⁴C]-ranolazine bij gezonde proefpersonen werd 73% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 25% in de feces.

De klaring van ranolazine is dosisafhankelijk, en neemt af naarmate de dosis hoger is. De halfwaardetijd is na intraveneuze toediening ongeveer 2–3 uur. De terminale halfwaardetijd bij steady state na orale toediening van ranolazine is ongeveer 7 uur, als gevolg van de door de absorptiesnelheid beperkte eliminatie.

Biotransformatie: ranolazine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd. Bij gezonde jonge volwassenen is ranolazine verantwoordelijk voor ongeveer 13% van de radioactiviteit in plasma na een enkele orale dosis van 500 mg [¹⁴C]-ranolazine. In humaan plasma (47 metabolieten), urine (> 100 metabolieten) en feces is een groot aantal metabolieten geïdentificeerd. Veertien primaire routes zijn geïdentificeerd waarvan O-demethylatie en N-dealkylatie de belangrijkste zijn. *In-vitro*-onderzoek met

behulp van humane levermicrosomen wijst erop dat ranolazine primair wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, maar ook door CYP2D6. Bij tweemaal daags 500 mg is de AUC bij patiënten bij wie de CYP2D6-activiteit gebrekkig is (slechte metaboliseerders, SM) 62% hoger dan bij patiënten met CYP2D6 metaboliserende capaciteit (uitgebreide metaboliseerders, UM). Het hiermee overeenkomende verschil bij de dosis met tweemaal daags 1.000 mg was 25%.

Bijzondere populaties

De invloed van verschillende factoren op de farmacokinetiek van ranolazine werd beoordeeld in een farmacokinetische evaluatie van de populatie bij 928 angina pectoris-patiënten en gezonde proefpersonen.

Effecten van gender: gender had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische parameters.

Oudere patiënten: alleen leeftijd had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische parameters. Bij ouderen kan de blootstelling aan ranolazine echter groter zijn als gevolg van de leeftijdsgerelateerde daling van de nierfunctie.

Lichaamsgewicht: in vergelijking met proefpersonen die 70 kg wegen, werd de blootstelling berekend op ongeveer een factor 1,4 hoger bij proefpersonen die 40 kg wegen.

CHF: voor CHF NYHA klasse III en IV werd een factor 1,3 hogere plasmaconcentratie berekend.

Nierfunctiestoornis: in een onderzoek waarin de invloed van de nierfunctie op de farmacokinetiek van ranolazine werd beoordeeld, was de AUC van ranolazine gemiddeld een factor 1,7 tot 2 hoger bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie. Er was een grote interindividuele variatie in de AUC bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis. De AUC van metabolieten nam toe met een afgenomen nierfunctie. De AUC van een farmacologisch actieve metaboliet van ranolazine was vijfmaal hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

In de farmacokinetisch populatie-analyse werd bij proefpersonen met een matig-ernstige functiestoornis (creatinineklaring 40 ml/min) een stijging van de blootstelling aan ranolazine berekend op een factor 1,2. Bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10–30 ml/min) werd een stijging van de blootstelling aan ranolazine met een factor 1,3 tot 1,8 berekend.

De invloed van dialyse op de farmacokinetiek van ranolazine is niet geëvalueerd.

Leverfunctiestoornis: de farmacokinetiek van ranolazine is geëvalueerd bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens bekend over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. De AUC van ranolazine werd niet beïnvloedt bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis, maar nam met een factor 1,8 toe bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis. De QT-prolongatie was bij deze patiënten duidelijker aanwezig. Pediatrie patiënten: de farmacokinetische parameters van ranolazine zijn bij de kinderen in de populatie (< 18 jaar) niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn in klinische onderzoeken weliswaar geen bijwerkingen waargenomen, maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar waren aan klinische blootstellingsniveaus. Het betreft de volgende bijwerkingen: ranolazine werd in verband gebracht met convulsies en een hogere mortaliteit bij ratten en honden bij plasmaconcentraties die ongeveer drie maal zo hoog waren als in de voorgestelde maximale klinische dosis.

Chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten wees erop dat de behandeling in verband werd gebracht met veranderingen in de bijniere bij blootstellingsniveaus die slechts iets hoger waren dan bij klinische patiënten worden gezien. Dit effect wordt in verband gebracht met hogere cholesterolconcentraties in

plasma. Bij de mens zijn geen vergelijkbare veranderingen geïdentificeerd. Er werd bij mensen geen effect op de adrenocorticale as opgemerkt.

In carcinogeniciteitsonderzoek op de lange termijn bij doses ranolazine tot aan maximaal 50 mg/kg/dag (150 mg/m²/dag) bij muizen en 150 mg/kg/dag (900 mg/m²/dag) bij ratten werd geen relevante stijging van de incidentie van een tumortype gezien. Deze doses zijn equivalent aan respectievelijk 0,1 en 0,8 maal de maximale aanbevolen humane dosis van 2 gram op basis van mg/m², en vertegenwoordigt de maximale verdraagbare doses bij deze diersoorten.

Bij mannelijke en vrouwelijke ratten had orale toediening van ranolazine, wat respectievelijk een 3,6- en 6,6-voudige verhoging van de blootstelling (AUC) opleverde dan die verwacht bij de mens, geen effect op de fertiliteit.

Embryofoetale toxiciteitsstudies werden uitgevoerd in ratten en konijnen: er werden geen effecten opgemerkt in konijnfoetussen wanneer moeders werden blootgesteld aan plasmaconcentraties (AUC) van ranolazine gelijkaardig aan de verwachte concentratie bij mensen.

In rattenfoetussen werden geen effecten opgemerkt wanneer moeders werden blootgesteld aan een twee keer zo grote concentratie (AUC) dan verwacht bij de mens, terwijl een verminderd foetaal gewicht en een verminderde ossificatie werden waargenomen wanneer de blootstelling bij de moeders 7,5 keer hoger was dan die bereikt bij mensen. Postnatale mortaliteit van de jongen werd niet geregistreerd wanneer de blootstelling van de moeders die borstvoeding gaven 1,3 keer hoger was dan die verwacht bij mensen, terwijl bij een 3 keer zo hoge blootstelling postnatale mortaliteit werd geregistreerd, wat samenging met excretie van ranolazine in de melk van ratten. Er werden geen bijwerkingen op pasgeboren ratten waargenomen bij een blootstelling aan concentraties vergelijkbaar met deze waargenomen in mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose 101 (E460)
Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
Natriumhydroxide (E524)
Hypromellose E50 (E464)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhullend systeem AquaPolish P wit:

Hypromellose E5 en E15 (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Macrogol 8000 (E1521)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje met 30, 60 of 100 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ELC GROUP s.r.o.
Pobřežní 394/12, Karlin,
186 00 Prague 8
Tsjechië

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ranolazine ELC 375 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 127790
Ranolazine ELC 500 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 127791
Ranolazine ELC 750 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 127792

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 4 december 2023