

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Tezulix 375 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
 Tezulix 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
 Tezulix 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tezulix 375 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 375 mg ranolazina.

Tezulix 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 500 mg ranolazina.

Tezulix 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 750 mg ranolazina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Tezulix 375 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 375 na eni strani tablete.
 Velikost tablete: približno 15 x 7 mm.

Tezulix 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Bledo rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 500 na eni strani tablete. Velikost tablete: približno 17 x 8 mm.

Tezulix 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Roza, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 750 na eni strani tablete.
 Velikost tablete: približno 19 x 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tezulix je indicirano pri odraslih kot dodatno zdravljenje za simptomatsko zdravljenje bolnikov s stabilno angino pectoris, pri katerih bolezen ni ustrezno nadzorovana ali ki ne prenašajo prve izbire zdravljenja proti angini (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in/ali zaviralci kalcijevih kanalčkov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Tezulix je na voljo v obliki 375-miligramskih, 500-miligramskih in 750-miligramskih tablet s podaljšanim sproščanjem.

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Odrasli: Priporočeni začetni odmerek zdravila Tezulix je 375 mg dvakrat na dan. Po 2–4 tednih je treba odmerek titrirati na 500 mg dvakrat na dan in potem, glede na bolnikov odziv, nadalje titrirati do priporočenega največjega odmerka 750 mg dvakrat na dan, (glejte poglavje 5.1).

Če se pri bolniku pojavijo neželeni učinki, povezani z zdravljenjem (npr. omotica, navzea ali bruhanje), bo morda treba odmerek zdravila Tezulix titrirati nazaj na 500 mg ali 375 mg dvakrat na dan. Če po zmanjšanju odmerka simptomi ne izginejo, je treba zdravljenje ukiniti.

Sočasno zdravljenje z zaviralci encima CYP3A4 in P-glikoproteina (P-gp): Pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce encima CYP3A4 (npr. diltiazem, flukonazol in eritromicin) ali zaviralce P-gp (npr. verapamil, ciklosporin), je priporočljivo previdno titriranje odmerka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Ledvična okvara: Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 30–80 ml/min) je priporočljivo previdno titriranje odmerka (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2). Uporaba zdravila Tezulix je kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Jetрна okvara: Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je priporočljivo previdno titriranje odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je uporaba zdravila Tezulix kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Starejši bolniki: Odmerek za starejše bolnike je treba titrirati previdno (glejte poglavje 4.4). Pri starejših bolnikih je lahko izpostavljenost ranolazinu povečana zaradi slabšega delovanja ledvic, povezanega s starostjo (glejte poglavje 5.2). Pogostnost neželenih učinkov je bila pri starejših bolnikih večja (glejte poglavje 4.8).

Majhna telesna masa: Pri bolnikih z majhno telesno maso (≤ 60 kg) je bila pogostnost neželenih učinkov večja. Pri titriranju odmerka za bolnike z majhno telesno maso je potrebna previdnost (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Kongestivno srčno popuščanje (CHF – congestive heart failure): Pri titriranju odmerka za bolnike z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po razvrstitvi NYHA – New York Heart Association) je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tezulix pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete zdravila Tezulix je treba pogoltniti cele; tablet se ne sme zdrobiti, zlomiti ali žvečiti. Lahko se jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zmerna ali huda jetrna okvara (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV, klaritromicina, telitromicina in nefazodona) (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba antiaritmikov razreda Ia (npr. kinidina) ali razreda III (npr. dofetilida, sotalola), razen amjodarona.

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri predpisovanju ali povečevanju odmerka ranolazina bolnikom, pri katerih se pričakuje povečana izpostavljenost, je potrebna previdnost:

- Sočasna uporaba zmernih zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Sočasna uporaba zaviralcev P-gp (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Blaga jetrna okvara (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Blaga do zmerna ledvična okvara (kreatininski očistek 30–80 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Starejši bolniki (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Bolniki z majhno telesno maso (≤ 60 kg) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).
- Bolniki z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po razvrstitvi NYHA) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih je prisotna kombinacija teh dejavnikov, se lahko pričakuje dodatna izpostavljenost. Verjetno se bodo pojavili od odmerka odvisni neželeni učinki. Če zdravilo Tezulix jemljejo bolniki, pri katerih je prisotna kombinacija več teh dejavnikov, jih je treba redno spremljati glede morebitnega pojava neželenih učinkov, zmanjšati odmerek in po potrebi ukiniti zdravljenje.

Tveganje za povečano izpostavljenost ranolazinu, ki povzroča neželene učinke, je v teh različnih podskupinah večje pri bolnikih, pri katerih encim CYP2D6 ni aktiven (bolniki s počasno presnovo, PM - poor metabolisers), kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (bolniki s hitro presnovo, EM - extensive metabolisers) (glejte poglavje 5.2). Zgoraj navedeni previdnostni ukrepi temeljijo na tveganju pri bolnikih, pri katerih je aktivnost encima CYP2D6 slaba, potrebni pa so tudi, kadar status CYP2D6 ni znan. Pri bolnikih s hitro presnovo CYP2D6 je potreba po previdnostnih ukrepih manjša. Če je status CYP2D6 pri bolniku določen (npr. z določanjem genotipa) ali pa je znano, da gre za bolnika s hitro presnovo, se zdravilo Tezulix pri teh bolnikih lahko uporablja, kadar imajo kombinacijo več zgoraj navedenih dejavnikov tveganja, vendar je potrebna previdnost.

Podaljšanje intervala Q-T: Ranolazin blokira kalijeve ionske kanalčke I_{Kr} (rapid delayed rectifier potassium current) in podaljša Q-Tc interval v odvisnosti od odmerka. Analiza kombiniranih populacijskih podatkov pri bolnikih in zdravih prostovoljcih je pokazala, da je ocena naklona razmerja med koncentracijo v plazmi in intervalom Q-Tc 2,4 msec na 1000 ng/ml, kar približno ustreza od 2- do 7-milisekundnemu povečanju znotraj območja koncentracije ranolazina pri odmerku od 500 mg do 1000 mg dvakrat na dan. Pri zdravljenju bolnikov s prirojenim sindromom ali sindromom podaljšanega intervala Q-T v družinski anamnezi, pri bolnikih z znanim pridobljenim podaljšanjem intervala Q-T in pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na dolžino intervala Q-Tc, je zato potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.5).

Interakcije med zdravili: Pričakovati je, da bo sočasna uporaba induktorjev encima CYP3A4 zmanjšala učinkovitost ranolazina. Zdravila Tezulix se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo spodbujevalce encima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, šentjanževko) (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara: Delovanje ledvic se s starostjo slabša, zato je med zdravljenjem z ranolazinom pomembno v rednih intervalih preverjati ledvično funkcijo (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.2).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na ranolazin

PI_Text070143_2	- Updated:	Page 4 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zaviralci encima CYP3A4 ali P-gp: Ranolazin je substrat citokroma CYP3A4. Zaviralci encima CYP3A4 povečajo koncentracijo ranolazina v plazmi. S povečanjem koncentracije ranolazina v plazmi se lahko poveča tudi možnost pojava neželenih učinkov, odvisnih od odmerka (npr. navzeje, omotice). Sočasna uporaba odmerka 200 mg ketokonazola dvakrat na dan med zdravljenjem z ranolazinom je povišala vrednost AUC ranolazina za 3,0- do 3,9-krat. Sočasna uporaba močnih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola, posakonazola, zaviralcev proteaze virusa HIV, klaritromicina, telitromicina, nefazodona) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Močan zaviralec encima CYP3A4 je tudi sok grenivke.

Diltiazem (v odmerku od 180 mg do 360 mg na dan), zmerno močan zaviralec encima CYP3A4, povzroča od 1,5- do 2,4-kratno od odmerka odvisno povečanje povprečne koncentracije ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri bolnikih, ki jemljejo diltiazem in druge zmerno močne zaviralce encima CYP3A4 (npr. eritromicin, flukonazol), je priporočljivo odmerke zdravila Tezulix titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka ranolazina s titracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ranolazin je substrat P-gp. Zaviralci P-gp (npr. ciklosporin, verapamil) povečajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Verapamil (v odmerku 120 mg trikrat na dan) poveča koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja za 2,2-krat. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce P-gp, je priporočljivo odmerke zdravila Tezulix titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka ranolazina s titracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Induktorji encima CYP3A4: Rifampicin (v odmerku 600 mg enkrat na dan) zmanjša koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 95 %. Uvedbi zdravljenja z zdravilom Tezulix se je treba izogibati med uporabo induktorjev encima CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, fenobarbitala, karbamazepina, šentjanževke) (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci encima CYP2D6: Encim CYP2D6 delno presnavlja ranolazin, zato lahko zaviranje tega encima povzroči povečanje koncentracije ranolazina v plazmi. Paroksetin, močan zaviralec encima CYP2D6, je pri odmerku 20 mg na dan povečal koncentracijo ranolazina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan za približno 1,2-krat. Prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri odmerku 500 mg dvakrat na dan lahko sočasna uporaba močnega zaviralca encima CYP2D6 poveča vrednost AUC ranolazina za približno 62 %.

Učinek ranolazina na druga zdravila

Ranolazin je zmeren do močan zaviralec P-gp in blag zaviralec encima CYP3A4 ter lahko poveča plazemske koncentracije substratov P-gp ali CYP3A4. Poveča se lahko porazdelitev zdravil, ki jih prenaša P-gp, v tkiva.

Morda bo potrebna prilagoditev odmerka občutljivih substratov za CYP3A4 (npr. simvastatina, lovastatina) in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus), saj lahko zdravilo Tezulix poveča plazemsko koncentracijo teh zdravil.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je ranolazin šibek zaviralec encima CYP2D6. Jemanje zdravila Tezulix v odmerku 750 mg dvakrat na dan je 1,8-krat povečalo plazemske koncentracije metoprolola. Zaradi tega se med uporabo zdravila Tezulix lahko poveča izpostavljenost metoprololu ali drugim substratom encima CYP2D6 (npr. propafenonu in flekanidu ali, v manjši meri, tricikličnim antidepresivom in antipsihotikom) in bodo morda potrebni manjši odmerki teh zdravil.

Potenciala za zaviranje encima CYP2B6 niso ovrednotili. Med sočasno uporabo substratov encima CYP2B6 (npr. bupropiona, efavirenza, ciklofosfamida) je priporočljiva previdnost.

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Digoksin: Pri sočasni uporabi zdravila Tezulix in digoksina so poročali o povprečno 1,5-kratnem povečanju koncentracije digoksina v plazmi. Zato je treba po začetku in koncu zdravljenja z zdravilom Tezulix ravni digoksina spremljati.

Simvastatin: Presnova in očistek simvastatina sta v veliki meri odvisna od encima CYP3A4. Odmerek zdravila Tezulix 1000 mg dvakrat na dan je povzročil približno 2-kratno povečanje plazemske koncentracije laktona simvastatina in simvastatinske kisline. Rabdomioliza je povezana z uporabo velikih odmerkov simvastatina. V obdobju trženja zdravila so opazili primere rabdomiolize pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tezulix in simvastatin. Pri bolnikih, ki jemljejo kateri koli odmerek zdravila Tezulix, je treba omejiti odmerek simvastatina na 20 mg enkrat na dan.

Atorvastatin: Jemanje zdravila Tezulix 1000 mg dvakrat na dan je povzročilo 1,4-kratno povečanje C_{max} in 1,3-kratno povečanje vrednosti AUC atorvastatina 80 mg, vzetega enkrat na dan, ter spremenilo C_{max} in vrednosti AUC presnovkov atorvastatina za manj kot 35 %. Morda bo pri jemanju zdravila Tezulix treba razmisliti o omejitvi odmerkov atorvastatina in ustreznem kliničnem nadzoru.

Morda bo treba pri jemanju zdravila Tezulix razmisliti o omejitvi odmerkov ostalih statinov, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4 (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Po uporabi ranolazina je bila pri bolnikih povečana koncentracija takrolimusa, ki je substrat CYP3A4, v plazmi. Med sočasnim jemanjem takrolimusa in zdravila Tezulix je priporočljivo redno spremljati raven takrolimusa v krvi ter ustrezno prilagoditi odmerek takrolimusa. To je priporočljivo tudi za ostale substrate CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Zdravila, ki se prenašajo z organskim kationskim prenašalcem 2 (OCT2 – organic cation transporter-2): Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so sočasno jemali zdravilo Tezulix v odmerku 500 mg oziroma 1000 mg dvakrat na dan, se je izpostavljenost metforminu (v odmerku 1000 mg dvakrat na dan) v plazmi povečala za 1,4- oziroma za 1,8-krat. Učinek na izpostavljenost drugim substratom OCT2, vključno vendar ne omejeno s pindololom in vareniklinom, je lahko podoben.

Obstaja teoretično tveganje, da lahko sočasna uporaba ranolazina in drugih zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval Q-Tc, poveča farmakodinamične interakcije in poveča morebitno tveganje za ventrikularne aritmije. Primeri takšnih zdravil so nekateri antihistaminiki (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin), nekateri antiaritmiki (npr. kinidin, dizopiramid, prokainamid), eritromicin in triciklični antidepresivi (npr. imipramin, doksepin, amitriptilin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: Na voljo je malo podatkov o uporabi ranolazina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale embriotoksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Tezulix se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje: Ni znano, ali se ranolazin izloča v materino mleko pri človeku. Farmakodinamični/toksikološki podatki, ki so na voljo za podgane, so pokazali, da se ranolazin izloča v mleko podgan (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Tezulix se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost: Študije sposobnosti razmnoževanja na živalih niso pokazale neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek ranolazina na plodnost pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Študij o vplivu zdravila Tezulix na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zdravilo Tezulix lahko povzroči omotico, zamegljen vid, diplopijo, stanje zmedenosti, motnje v koordinaciji in halucinacije (glejte poglavje 4.8), kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki pri bolnikih, ki prejemajo ranolazin, so na splošno blagi do zmerni in se pogosto pojavijo v prvih dveh tednih zdravljenja. O naslednjih neželenih učinkih so poročali v programu kliničnega razvoja faze III., v katerem je sodelovalo skupno 1030 bolnikov s kronično angino, ki so jih zdravili z ranolazinom.

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10\ 000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija, zmanjšan apetit, dehidracija	hiponatriemija	
Psihiatrične motnje		anksioznost, insomnija, stanje zmedenosti, halucinacije	dezorientiranost	
Bolezni živčevja	omotica, glavobol	letargija, sinkopa, hipesteziya, somnolenca, tremor, posturalna omotica, parestezija	amnezija, stanje zmanjšane zavesti, izguba zavesti, motnje v koordinaciji, motnje v hoji, parozmija	mioklonus
Očesne bolezni		zamegljen vid, motnje vida, diplopija		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertigo, tinitus	poslabšan sluh	
Žilne bolezni		vročinski obliv, hipotenzija	hladne okončine, ortostatska hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, kašelj, epistaksa	stiskanje v grlu	
Bolezni prebavil	obstipacija, bruhanje, navzeja	bolečina v trebuhu, suha usta, dispepsija, flatulenca, neprijeten občutek v želodcu	pankreatitis, erozijski duodenitis, oralna hipesteziya	
Bolezni kože in podkožja		pruritus, hiperhidroza	angioedem, alergijski dermatitis,	

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			urtikarija, mrzel pot, izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, mišična oslabelelost		
Bolezni sečil		disurija, hematurija, kromaturija	akutna odpoved ledvic, retencija urina	
Motnje reprodukcije in dojk			erekttilna disfunkcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	utrujenost, periferni edem		
Preiskave		zvišana raven kreatinina v krvi, zvišana raven sečnine v krvi, podaljšan interval Q-Tc, povečano število trombocitov ali belih krvnih celic, zmanjšana telesna masa	zvišane ravni jetrnih encimov	

Profil neželenih učinkov je bil v študiji MERLIN-TIMI 36 podoben. Tudi v tej dolgoročni študiji so poročali o akutni odpovedi ledvic, s pogostnostjo manjšo kot 1 % pri bolnikih, ki so jemali placebo in pri bolnikih, ki so jemali ranolazin. Vrednotenje bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za nastanek neželenih učinkov, kadar prejemajo druga zdravila za zdravljenje angine pectoris, npr. bolnikov s sladkorno boleznijo, srčnim popuščanjem razreda I in II ali obstruktivno boleznijo dihal, je potrdilo, da te bolezni niso povezane s klinično pomembnim povečanjem pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov.

Povečana pojavnost neželenih učinkov je bila opažena med bolniki, ki so se zdravili z ranolazinom v RIVER-PCI študiji (glejte poglavje 5.1), kjer so bolniki z nepopolno revaskularizacijo po perkutani koronarni intervenciji (PCI - percutaneous coronary intervention) prejemali ranolazin v odmerku do 1000 mg dvakrat na dan ali placebo približno 70 tednov. V tej študiji je bil večji delež poročenih primerov kongestivnega srčnega popuščanja v skupini, ki je prejela ranolazin (2,2 % v primerjavi z 1,0 % pri placebo).

Tudi prehodni ishemični napadi so se pojavili pogostejše pri bolnikih, zdravljenih z ranolazinom v odmerku 1000 mg dvakrat na dan, kot pri tistih, ki so prejemali placebo (1,0 % v primerjavi z 0,2 %); vendar je bila pojavnost možganske kapi podobna med zdravljenima skupinama (1,7 % pri ranolazinu v primerjavi z 1,5 % pri placebo).

Starejši bolniki, bolniki z ledvično okvaro in bolniki z majhno telesno maso: Na splošno so bili neželeni učinki pogostejši pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično okvaro, vendar so bile vrste dogodkov v teh podskupinah podobne tistim, ki so jih opazili pri splošni populaciji. Med neželenimi učinki, o katerih so poročali najpogostejše, so bili ob jemanju ranolazina naslednji pogostejši (pogostnost pri placebo je odštet) pri starejših (< 75 let) kot pri mlajših bolnikih (< 75 let): obstipacija (8 % v primerjavi s 5 %), navzea (6 % v primerjavi s 3 %), hipotenzija (5 % v primerjavi z 1 %) in bruhanje (4 % v primerjavi z 1 %).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek $\geq$ 30–80 ml/min), v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek $>$ 80 ml/min), součinki, o katerih so poročali najpogostejše, in njihova pogostnost z odšteto pogostnostjo pri placebo vključevali: obstipacijo (8 % v primerjavi s 4 %), omotico (7 % v primerjavi s 5 %) in navzeo (4 % v primerjavi z 2 %).

PI_Text070143_2	- Updated:	Page 8 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Na splošno sta bili vrsta in pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih z majhno telesno maso (≤ 60 kg), podobni kot pri bolnikih z večjo telesno maso (> 60 kg); vendar so pogostnosti naslednjih neželenih učinkov z odšteto pogostnostjo pri placebo bile večje pri bolnikih z majhno telesno maso kot pri bolnikih z večjo telesno maso: navzea (14 % v primerjavi z 2 %), bruhanje (6 % v primerjavi z 1 %) in hipotenzija (4 % v primerjavi z 2 %).

Laboratorijski rezultati: Pri zdravih osebah in bolnikih, ki so jih zdravili z ranolazinom, so opazili majhno, klinično nepomembno, reverzibilno zvišanje ravni serumskega kreatinina. V povezavi s tem pa toksičnega učinka na ledvice ni bilo. Študija delovanja ledvic pri zdravih prostovoljcih je pokazala zmanjšanje kreatininskega očistka brez spremembe hitrosti glomerularne filtracije, ki je povezano z zaviranjem sekrecije kreatinina v ledvičnih tubulih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji tolerabilnosti velikih peroralnih odmerkov pri bolnikih z angino pectoris se je pogostnost omotice, navzee in bruhanja večala sorazmerno z odmerkom. V študiji prevelikega intravenskega odmerjanja pri zdravih prostovoljcih so poleg teh neželenih učinkov opazili diplopijo, letargijo in sinkopo. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika skrbno spremljati, zdravljenje pa je simptomatsko in podporno.

Približno 62 % ranolazina je vezanega na beljakovine v plazmi, zato popolna odstranitev s hemodializo ni možna.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih namernega prevelikega odmerjanja s samim ranolazinom ali v kombinaciji z drugimi zdravili, ki so se končali s smrtnim izidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB18.

Mehanizem delovanja: mehanizem delovanja ranolazina je večinoma neznan. Nekateri antianginozni učinki ranolazina so lahko posledica zaviranja poznega toka natrija v srčnih celicah. To zmanjša znotrajcelično kopičenje natrija in posledično zmanjša znotrajcelično preobremenitev s kalcijem.

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Menijo, da ranolazin, zaradi zmanjšanja poznega toka natrija, zmanjša znotrajcelično neravnovesje ionov med ishemijo. Pričakovati je, da bo zmanjšanje preobremenitve s kalcijem izboljšalo relaksacijo miokarda in posledično zmanjšalo diastolično otrdelost levega ventrikla.

V odprti študiji pri 5 bolnikih s sindromom dolgega intervala Q-T (bolniki z LQ-T3, ki so imeli mutacijo gena SCN5A Δ KPQ) sta bila klinični dokaz zaviranja poznega toka natrija, ki ga povzroči ranolazin, pomembno skrajšanje intervala Q-Tc in izboljšanje diastolične relaksacije.

Ti učinki niso odvisni od sprememb hitrosti srčnega utripa, krvnega tlaka ali vazodilatacije.

Farmakodinamični učinki

Hemodinamični učinki: Pri bolnikih, ki so jih v nadzorovanih študijah zdravili samo z ranolazinom ali v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, so opazili minimalno zmanjšanje povprečne hitrosti srčnega utripa (< 2 utripa/minuto) in povprečnega sistoličnega krvnega tlaka (< 3 mm Hg).

Učinki na elektrokardiogram: Pri bolnikih, zdravljenih z ranolazinom, so opazili od odmerka in plazemske koncentracije odvisno povečanje intervala Q-Tc (približno 6 ms pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan), zmanjšanje amplitude vala T in v nekaterih primerih zarezane valove T. Ti učinki ranolazina na zapis elektrokardiograma opravljenega na površju telesa so domnevno posledica zaviranja hitro uravnavanega toka kalija, ki podaljša akcijski potencial ventrikla in zaviranja poznega toka natrija, ki skrajša akcijski potencial ventrikla. Analiza kombiniranih podatkov populacije 1308 bolnikov in zdravih prostovoljcev je pokazala povprečno podaljšanje intervala Q-Tc za 2,4 ms od izhodiščne vrednosti pri koncentraciji ranolazina v plazmi 1000 ng/ml. Ta vrednost sovpada s podatki ključnih kliničnih študij, pri katerih je bila srednja vrednost sprememb od izhodiščne vrednosti intervala Q-TcF (Fridericijev popravek) po odmerku 500 mg dvakrat na dan 1,9 ms, po odmerku 750 mg dvakrat na dan pa 4,9 ms. Naklon zapisa meritev je večji pri bolnikih s klinično pomembno jetrno okvaro.

V veliki študiji izida (MERLIN-TIMI 36), v kateri je sodelovalo 6560 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom z nestabilno angino ali infarktom miokarda brez povečanja intervala ST (UA/NSTEMI ACS – unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome), med ranolazinom in placebom ni bilo razlike pri tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,99), v tveganju za nenadno srčno smrt (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,87) ali pogostnosti dokumentiranih simptomatskih aritmij (3,0 % v primerjavi 3,1 %).

V študiji MERLIN-TIMI 36 niso opazili proaritmčnih učinkov pri 3162 bolnikih, ki so prejeli ranolazin, na podlagi 7-dnevnega Holterjevega spremljanja. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo z ranolazinom (80 %), je bila pogostnost aritmije pomembno manjša kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (87 %), vključno z ventrikularno tahikardijo ≥ 8 utripov (5 % v primerjavi z 8 %).

Klinična učinkovitost in varnost: Klinične študije so pokazale učinkovitost in varnost ranolazina pri zdravljenju bolnikov s kronično angino, bodisi kadar so ga uporabljali samega bodisi v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, kadar je bila njihova učinkovitost suboptimalna.

V ključni študiji CARISA so ranolazin dodali zdravljenju z atenololom v odmerku 50 mg enkrat na dan, amlodipinom v odmerku 5 mg enkrat na dan ali diltiazemom v odmerku 180 mg enkrat na dan. 823 bolnikov (23 % žensk) so naključno razdelili tako, da so 12 tednov dvakrat na dan prejeli odmerek 750 mg ali 1000 mg ranolazina ali placebo. Ranolazin je bil v primerjavi s placebom pri obeh raziskovanih odmerkih po 12. tednu učinkovitejši pri podaljšanju časa telesne vadbe merjeno pri najmanjši koncentraciji v plazmi, kadar so ga uporabljali kot dodatno zdravljenje. Vendar med odmerkoma ni bilo razlik v trajanju telesne vadbe (24 sekund v primerjavi s placebom; $p \leq 0,03$).

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ranolazin je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal število napadov angine na teden in porabo hitro delujočega gliceriltrinitrata (nitroglicerina). Med zdravljenjem se ni razvila toleranca za ranolazin, po nenadni prekinitvi zdravljenja pa niso opazili povratnega povečanja števila napadov angine.

Pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe pri ženskah približno 33 % izboljšanja pri moških. Vendar je bilo zmanjšanje pogostnosti napadov angine in porabe gliceriltrinitrata pri moških in ženskah podobno. Glede na neželene učinke, odvisne od odmerka, in podobno učinkovitost pri odmerkih 750 mg in 1000 mg dvakrat na dan se priporoča največji odmerek 750 mg dvakrat na dan.

V drugi študiji, ERICA, so ranolazin dodali zdravljenju z amlodipinom v odmerku 10 mg enkrat na dan (največji dovoljeni odmerek). 565 bolnikov so naključno razporedili tako, da so ob sočasni uporabi 10 mg amlodipina enkrat na dan en teden prejemali začetni odmerek ranolazina 500 mg dvakrat na dan ali placebo, nato pa 6 tednov 1000 mg ranolazina dvakrat na dan ali placebo. Poleg tega je 45 % populacije, ki je sodelovala v študiji, prejemale tudi dolgo delujoče nitratre. Ranolazin je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal število napadov angine na teden ($p = 0,028$) in porabo hitro delujočega gliceriltrinitrata ($p = 0,014$). Povprečno število napadov angine in porabljenih tablet gliceriltrinitrata se je zmanjšalo za približno en napad na teden.

Pri glavni študiji za določanje odmerka, MARISA, so ranolazin uporabljali kot samostojno zdravljenje. 191 bolnikov so naključno razporedili tako, da so v navzkrižno zasnovani študiji po en teden dvakrat na dan prejemali odmerek 500 mg, 1000 mg in 1500 mg ranolazina ali enakovreden placebo. Pri vseh odmerkih, ki so jih raziskovali, je bil ranolazin pomembno učinkovitejši od placeba pri podaljšanju časa telesne vadbe, časa do angine in časa do 1-milimetrške depresije spojnice S-T, opazili pa so tudi razmerje med odmerkom in učinkom. V primerjavi s placebom je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe statistično pomembno pri vseh treh odmerkih ranolazina, od 24 sekund pri odmerku 500 mg dvakrat na dan do 46 sekund pri 1500 mg dvakrat na dan, kar kaže na odziv, povezan z odmerkom. V tej študiji je bil čas telesne vadbe najdaljši v skupini, ki je prejemale odmerek 1500 mg, vendar so opazili tudi nesorazmerno povečanje neželenih učinkov, zato odmerka 1500 mg niso nadalje raziskovali.

V veliki študiji izida (MERLIN-TIMI 36) pri 6560 bolnikih z UA/NSTEMI ACS ni bilo razlike pri tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,99), v tveganju za nenadno srčno smrt (razmerje relativnega tveganja med ranolazinom in placebom 0,87) ali pogostnosti dokumentiranih simptomatskih aritmij (3,0 % v primerjavi s 3,1 %) med ranolazinom in placebom, kadar so ga dodali standardnemu zdravljenju (vključno z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrati, zaviralci agregacije trombocitov, zdravili za zmanjšanje koncentracije lipidov in zaviralci angiotenzinske konvertaze). Približno polovica bolnikov v študiji MERLIN-TIMI 36 je imela angino v anamnezi. Rezultati so pokazali, da je bilo trajanje telesne vadbe pri bolnikih, ki so prejemali ranolazin, 31 sekund daljše kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo ($p = 0,002$). Vprašalnik o angini Seattle je pokazal pomembne učinke na več razsežnosti, vključno s pogostnostjo angine ($p < 0,001$), v primerjavi z bolniki, ki so jih zdravili s placebom.

V nadzorovanih kliničnih študijah je bil odstotek vključenih nebelcev majhen, zato o učinkovitosti in varnosti zdravila pri nebelcih ni mogoče sklepati.

V dvojno slepem, s placebom primerjalnem, dogodkovno vodenem preskušanju faze III (RIVER-PCI), ki je vključevalo 2604 bolnikov, starih ≥ 18 let, z anamnezo kronične angine pectoris in nepopolne revaskularizacije po perkutani koronarni intervenciji, so bili bolniki titrirani do 1000 mg ranolazina dvakrat na dan (odmerek, ki v SmPC ni odobren). V primarnem sestavljenem opazovanem dogodku (čas do prvega pojava revaskularizacije zaradi ishemije ali hospitalizacije zaradi ishemije brez revaskularizacije) v skupini, ki je prejemale ranolazin (26,2 %), glede na skupino s placebom

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(28,3 %); (razmerje ogroženosti 0,95, 95 % IZ 0,82–1,10 $p = 0,48$) ni bilo pomembnih razlik. Tveganje za umrljivost zaradi vseh vzrokov, srčno-žilno umrljivost ali pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - major adverse cardiovascular events) in hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja je bilo podobno med zdravljenimi skupinami celotne populacije; vendar so o pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkih poročali pogosteje pri bolnikih, starih ≥ 75 let, ki so se zdravili z ranolazinom, kot pri skupini, ki je prejela placebo (17,0 % v primerjavi z 11,3 %). Poleg tega je bilo številčno več umrljivosti zaradi vseh vzrokov pri bolnikih, starih ≥ 75 let (9,2 % v primerjavi s 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi ranolazina so največje koncentracije v plazmi ($C_{\max}$) po navadi izmerjene po 2 do 6 urah. Stanje dinamičnega ravnovesja je po navadi doseženo po 3 dneh odmerjanja dvakrat na dan.

Absorpcija: Povprečna absolutna biološka uporabnost ranolazina po peroralni uporabi tablet ranolazina s takojšnjim sproščanjem je bila 35- do 50-odstotna, z velikimi razlikami med posamezniki. Izpostavljenost ranolazinu se povečuje bolj kot proporcionalno glede na odmerke. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo povečanje vrednosti AUC 2,5–3-kratno, ko se je odmerek povečal s 500 mg na 1000 mg dvakrat na dan. V študiji farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih je bila pri odmerku 500 mg dvakrat na dan $C_{\max}$ v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno približno 1770 (standardni odklon 1040) ng/ml, AUC_{0-12} v stanju dinamičnega ravnovesja pa je bila povprečno 13700 (standardni odklon 8290) ng x h/ml. Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije ranolazina.

Porazdelitev: Približno 62 % ranolazina je vezanega na beljakovine v plazmi, predvsem na alfa-1 kisli glikoprotein in šibko na albumin. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je približno 180 l.

Izločanje: Ranolazin se izloča predvsem s presnovo. Manj kot 5 % odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom ali blatom. Pri zdravih prostovoljcih so po enkratnem, 500-miligramskem peroralnem odmerku [^{14}C]-ranolazina 73 % radioaktivnosti zaznali v urinu, 25 % pa v blatu.

Očistek ranolazina je odvisen od odmerka in se s povečanjem odmerka manjša. Po intravenskem odmerjanju je razpolovni čas izločanja približno 2–3 ure. Končni razpolovni čas v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem odmerjanju ranolazina je približno 7 ur zaradi izločanja, omejenega s hitrostjo absorpcije.

Biotransformacija: Ranolazin se presnavlja hitro in v veliki meri. Pri zdravih mladih prostovoljcih ranolazin predstavlja približno 13 % radioaktivnosti v plazmi po enkratnem 500-miligramskem odmerku [^{14}C]-ranolazina. Veliko presnovkov pri ljudeh so odkrili v plazmi (47 presnovkov), urinu (> 100 presnovkov) in blatu (25 presnovkov). Odkrili so 14 primarnih presnovnih poti, med katerimi sta najpomembnejši O-demetilacija in N-dealkilacija. Študije *in vitro* na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da ranolazin presnavlja predvsem encim CYP3A4, vendar tudi encim CYP2D6. Pri odmerku 500 mg dvakrat na dan je bila pri osebah, pri katerih ni aktivnosti encima CYP2D6 (bolniki s počasno presnovo), vrednost AUC za 62 % večja kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (bolnika s hitro presnovo). Razlika pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bila 25 %.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv različnih dejavnikov na farmakokinetiko ranolazina so ocenili v populacijski raziskavi farmakokinetike pri 928 bolnikih z angino in zdravih osebah.

Učinki spola: Spol ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre.

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši bolniki: Sama starost ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetične parametre. Vendar je lahko izpostavljenost ranolazinu pri starejših bolnikih večja zaradi poslabšanja delovanja ledvic, povezanega s starostjo.

Telesna masa: V primerjavi z osebami, ki so imele telesno maso 70 kg, so ocenili, da je izpostavljenost pri osebah s telesno maso 40 kg, približno 1,4-krat večja.

Kongestivno srčno popuščanje (CHF): Ocenili so, da so pri bolnikih s CHF III. in IV. razreda po razvrstitvi NYHA koncentracije v plazmi približno 1,3-krat večje.

Ledvična okvara: V študiji, v kateri so ocenjevali vpliv delovanja ledvic na farmakokinetiko ranolazina, je bila pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro vrednost AUC ranolazina povprečno od 1,7- do 2-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z ledvično okvaro so bile razlike med vrednostmi AUC pri posameznikih velike. Vrednost AUC presnovkov se je povečala z zmanjšanjem delovanja ledvic. Vrednost AUC enega farmakološko aktivnega presnovka ranolazina se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro povečala za 5-krat.

V populacijski analizi farmakokinetike so pri osebah z zmerno okvaro (kreatininski očistek 40 ml/min) ocenili, da je izpostavljenost ranolazinu 1,2-krat večja. Pri osebah s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek 10–30 ml/min) so ocenili, da je izpostavljenost ranolazinu 1,3- do 1,8-krat večja.

Učinka dialize na farmakokinetiko ranolazina niso ocenjevali.

Jetrna okvara: Farmakokinetiko ranolazina so ocenjevali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro. Za bolnike s hudo jetrno okvaro ni podatkov. Vrednost AUC ranolazina pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bila spremenjena, vendar se je pri bolnikih z zmerno okvaro povečala za 1,8-krat. Podaljšanje intervala Q-T je bilo pri teh bolnikih izrazitejše.

Pediatrična populacija: Farmakokinetičnih parametrov ranolazina pri pediatričnih bolnikih (< 18 let) niso raziskovali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželene reakcije, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, vendar pa so jih opazili v študijah na živalih pri izpostavljenostih, ki so bile podobne kliničnim koncentracijam, so bile: ranolazin je bil pri koncentracijah v plazmi, ki so bile približno 3-krat večje od predlaganih največjih kliničnih odmerkov, povezan s konvulzijami in povečano umrljivostjo pri podganah in psih.

Študije kronične toksičnosti pri podganah so pokazale, da je pri izpostavljenostih, ki so bile nekoliko večja od tistih pri kliničnih bolnikih, zdravljenje povezano s spremembami v delovanju nadledvične žleze. Ta učinek je povezan s povečanimi koncentracijami holesterola v plazmi. Podobnih sprememb pri človeku niso ugotovili. Učinka na adrenokortikalno os pri človeku niso opazili.

V dolgotrajnih študijah kancerogenosti pri odmerkih ranolazina do 50 mg/kg/dan (150 mg/m²/dan) pri miših in 150 mg/kg/dan (900 mg/m²/dan) pri podganah niso opazili pomembnih povečanj pojavnosti nobene vrste tumorjev. Ti odmerki so bili enakovredni 0,1-kratnemu oziroma 0,8-kratnemu največjemu priporočenemu odmerku pri človeku, ki je 2 g, izražen v mg/m²; predstavljajo pa največje odmerke, ki jih te živalske vrste prenašajo.

Pri samcih in samicah podgan, kjer je bila po peroralnem odmerku ranolazina izpostavljenost zdravilu (AUC) 3,6- oziroma 6,6-krat večja, kot je pričakovana pri ljudeh, ni bilo učinka na plodnost.

Študije embriofetalne toksičnosti so bile izvedene na podganah in kuncih. Na zarodkih kunčjih samic ni bilo opaženih učinkov, ko so breje kunčje samice izpostavili vrednostim AUC ranolazina v plazmi,

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

podobnim tistim, ki so pričakovane pri uporabi ranolazina pri ljudeh. Na zarodkih podgan ni bilo opaženih učinkov, ko so breje podgane izpostavili vrednostim AUC ranolazina v plazmi, ki so bile 2 krat večje od tistih pričakovanih pri uporabi ranolazina pri ljudeh. Ko je bila izpostavljenost brejih podgan 7,5 krat večja od tiste, ki so jo določili pri uporabi ranolazina pri ljudeh, pa so opazili zmanjšanje telesne mase zarodka in zmanjšano osifikacijo. Smrtnost mladičev po skotitvi ni bila zabeležena, ko je bila izpostavljenost podgan, pri katerih so mladiči sesali mleko, 1,3 krat večja od tiste pričakovane pri uporabi ranolazina pri ljudeh. Smrtnost je zabeležena pri 3-krat večji izpostavljenosti, sočasno z dokazi izločanja ranolazina v mleku podgan. Pri izpostavljenosti, podobni kot pri ljudeh, pri na novo skotenih podganah niso opazili neželenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
hipromeloza (5 mPa s)
natrijev hidroksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172) – samo v 500 mg tabletah s podaljšanim sproščanjem
rdeči železov oksid (E172) – samo v 750 mg tabletah s podaljšanim sproščanjem

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC/PVC//Al): 30, 60 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

1.3.1	Ranolazine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/02980/001–009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 3. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 11. 2023