

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ranolazin ELC Group 375 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ranolazin ELC Group 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ranolazin ELC Group 750 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 375 mg ranolazina.

Ena tableta vsebuje 500 mg ranolazina.

Ena tableta vsebuje 750 mg ranolazina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bela, podolgovata, konveksna, filmsko obložena tableta, velikosti 15 mm x 7,2 mm, z vtisnjeno oznako "375" na eni strani.

Bela, podolgovata, konveksna, filmsko obložena tableta, velikosti 16,5 mm x 8,0 mm, z vtisnjeno oznako "500" na eni strani.

Bela, podolgovata, konveksna, filmsko obložena tableta, velikosti 19 mm x 9,2 mm, z vtisnjeno oznako "750" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Odrasli: Priporočeni začetni odmerek zdravila Ranolazin ELC Group 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 Ranolazin ELC Group 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, 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 Ranolazin ELC Group je kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Jetrna 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 Ranolazin ELC Group 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 (Congestive Heart Failure - CHF): Pri titriranju odmerka za bolnike z zmernim do hudim CHF (III.–IV. razreda po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (New York Heart Association - NYHA)) je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Tablete zdravila Ranolazin ELC Group je treba pogoltniti cele, ne sme se jih zdrobiti, zlomiti ali žvečiti. Lahko se jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli 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, nefazodona) (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasna uporaba antiaritmikov skupine IA (npr. kinidina) ali antiaritmikov skupine III (npr. dofetilida, sotalola), razen amjodarona.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri predpisovanju ali povečevanju odmerka ranolazina bolnikom, pri katerih se pričakuje povečana izpostavljenost ranolazinu, 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 klasifikaciji NYHA) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih je prisotna kombinacija teh dejavnikov, se lahko pričakujejo dodatna povečanja izpostavljenosti. Verjetno se bodo pojavili od odmerka odvisni neželeni učinki. Če ranolazin 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 (Poor Metabolisers – PM)), kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (bolniki z močno presnovo (Extensive Metabolisers - EM)) (glejte poglavje 5.2).

Zgoraj navedeni previdnosti ukrepi temeljijo na tveganju pri bolnikih, pri katerih je aktivnost encima CYP2D6 slaba, potrebni pa so tudi, kadar status CYP2D6 ni znan. Pri bolnikih, ki dobro presnavljajo preko 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 EM, se ranolazin 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 tipa I_{Kr} (I_{Kr} : rapidly activating delayed rectifier K^+ channel) in tako podaljša Q-Tc interval (korigiran čas aktivacije prekatov) 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 dolge dobe Q-T ali sindromom dolge dobe 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. Ranolazina se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo induktorje encima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, šentjanževka) (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 (23 mg) natrija na 1 tableto s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na ranolazin

Zaviralci encima CYP3A4 ali P-gp: Ranolazin je substrat citokroma CYP3A4. Zaviralci encima CYP3A4 zvečajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Z zvečevanjem koncentracije ranolazina v plazmi, pa se lahko poveča tudi možnost pojava neželenih učinkov odvisnih od odmerka (npr. navzeje in omotice). Sočasna uporaba 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. itakonazola, 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 odmerek ranolazina titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka ranolazina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ranolazin je substrat P-gp. Zaviralci P-gp (npr. ciklosporin, verapamil) zvečajo koncentracijo ranolazina v plazmi. Verapamil (120 mg trikrat na dan) zveča koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja 2,2-krat. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce P-gp, je priporočljivo odmerek ranolazina titrirati previdno. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka ranolazina (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Induktorji encima CYP3A4: Rifampicin (600 mg enkrat na dan) zmanjša koncentracijo ranolazina v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 95 %. Uvedbi zdravljenja z ranolazinom se je treba izogniti 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 odmerkov 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 zveča plazemske koncentracije substratov P-gp ali CYP3A4. Poveča se lahko porazdelitev zdravil, ki jih prenaša P-gp, v tkiva.

Prilagoditev odmerka občutljivih substratov za CYP3A4 (npr. simvastatina, lovastatina) in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) bo morda potrebna, saj lahko ranolazin poveča plazemsko koncentracijo teh zdravil.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je ranolazin šibek zaviralec encima CYP2D6. Jemanje ranolazina v odmerku 750 mg dvakrat na dan je 1,8-krat povečalo plazemske koncentracije metoprolola. Zaradi tega se med uporabo ranolazina 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 in ciklofosfamida) je priporočljiva previdnost.

Digoksin: Pri sočasni uporabi ranolazina in digoksina so poročali o povprečno 1,5-kratnem zvečanju koncentracij digoksina v plazmi. Zato je treba po začetku in koncu zdravljenja z ranolazinom ravni digoksina spremljati.

Simvastatin: Presnova in očistek simvastatina sta v veliki meri odvisna od encima CYP3A4. Odmerek ranolazina 1000 mg dvakrat na dan je za 2 -krat povečal plazemsko koncentracijo laktona simvastatina in simvastatinske kisline. Rabdomioliza je bila povezana z uporabo velikih odmerkov simvastatina. Prav tako pa so bili v izkušnjah iz obdobja trženja opaženi primeri rabdomiolize pri bolnikih, ki so prejeli ranolazin in simvastatin. Pri bolnikih, ki jemljejo kateri koli odmerki ranolazina, je potrebno omejiti odmerek simvastatina na 20 mg enkrat na dan.

Atorvastatin: Jemanje ranolazina v odmerku 1000 mg dvakrat na dan je povečalo C_{max} in AUC atorvastatina v odmerku 80 mg vzete enkrat na dan za 1,4- oziroma 1,3- krat ter spremenilo C_{max} in AUC presnovkov atorvastatina za manj kot 35 %. Morda bo pri jemanju ranolazina potrebno razmisliti o omejitvi odmerkov atorvastatina in ustreznem kliničnem spremljanju.

Morda bo pri jemanju ranolazina potrebno razmisliti o omejitvi odmerkov drugih statinov, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4 (npr. lovastatin).

Takrolimus, ciklosporin, sirolimus, everolimus: Po uporabi ranolazina so pri bolnikih opazili povečano koncentracija takrolimusa, substrata CYP3A4, v plazmi. Priporočljivo je, da se vrednost takrolimusa v krvi, ko se ga jemlje skupaj z ranolazinom, spremlja in da se temu ustrezno prilagodi odmerek takrolimusa. To je priporočljivo tudi za ostale substrate CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporin, sirolimus, everolimus).

Zdravila, ki se prenašajo z organskim kationskim prenašalcem 2 (Organic Cation Transporter-2 – OCT2): Izpostavljenost metforminu (v odmerku 1000 mg dvakrat na dan) v plazmi se je povečala za 1,4- oziroma za 1,8- krat pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so sočasno jemali ranolazin v odmerkih 500 mg oziroma 1000 mg dvakrat na dan. Učinek na izpostavljenost drugih OCT2 substratov, vključno, vendar ne omejeno s pindololom in vareniklinom, je lahko na podobni stopnji.

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. Ranolazina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je to 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 (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Ranolazina 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

Študij o vplivu ranolazina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Ranolazin 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.

Neželeni učinki, za katere menijo, da so vsaj morda povezani z zdravljenjem, so navedeni spodaj, po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot 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 ($< 1/10\ 000$) in z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija, zmanjšan apetit, dehidracija.

Redki: hiponatriemija.

Psihiatrične motnje

Občasni: anksioznost, insomnija, stanje zmedenosti, halucinacije.

Redki: dezorientiranost.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, glavobol.

Občasni: letargija, sinkopa, hipestezija, somnolenca, tremor, posturalna omotica, parestezija.

Redki: amnezija, stanje zmanjšane zavesti, izguba zavesti, motnje v koordinaciji, motnje v hoji, parozmija.

Neznana pogostnost: mioklonus.

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid, motnje vida, diplopija.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vertigo, tinitus.

Redki: poslabšan sluh.

Žilne bolezni

Občasni: vročinski obliv, hipotenzija.

Redki: hladne okončine, ortostatska hipotenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, kašelj, epistaksa.

Redki: stiskanje v grlu.

Bolezni prebavil

Pogosti: obstipacija, bruhanje, navzeja.

Občasni: bolečina v trebuhu, suha usta, dispepsija, flatulenca, neprijeten občutek v želodcu.

Redki: pankreatitis, erozijski duodenitis, oralna hipestezija.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, hiperhidroza.

Redki: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija, mrzel pot, izpuščaj.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečina v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, mišična oslabeledost.

Bolezni sečil

Občasni: disurija, hematurija, kromaturija.

Redki: akutna odpoved ledvic, retencija urina.

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: erektilna disfunkcija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija.

Občasni: utrujenost, periferni edem.

Preiskave

Občasni: zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost sečnine v krvi, podaljšanje intervala Q-Tc, povečano število trombocitov ali belih krvnih celic, zmanjšana telesna masa.

Redki: 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 pojav neželenih učinkov, kadar prejemajo druga zdravila za zdravljenje angine pektoris, npr. bolnikov z diabetesom, 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 (Percutaneous Coronary Intervention – PCI) prejeli 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 s placebom 1,0 %). Tudi prehodna možganska ishemija (Transient Ischemic Attack – TIA) se je pojavila bolj pogosto pri bolnikih zdravljenih z ranolazinom v odmerku 1000 mg dvakrat na dan kot pri tistih, ki so prejeli placebo (1,0 % oziroma 0,2 %); vendar pa je bila pojavnost možganske kapi podobna med obema zdravljenima skupinama (ranolazin 1,7 % v primerjavi s placebom 1,5 %).

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 pa so bile vrste učinkov v teh podskupinah podobne tistim, ki so jih opazili pri splošni populaciji. Med neželenimi učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili ob jemanju ranolazina naslednji pogostejši (pogostnost pri placebu je odšteta) pri starejših (≥ 75 let) kot pri mlajših (< 75 let) bolnikih: 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 ≥ 30 –80 ml/min), v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek > 80 ml/min), so učinki, o katerih so poročali najpogosteje, in njihova pogostnost z odšteto pogostnostjo pri placebu, vključevali: obstipacijo (8 % v primerjavi s 4 %), omotico (7 % v primerjavi s 5 %) in navzeo (4 % v primerjavi z 2 %).

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 pa so bile pogostnosti naslednjih neželenih učinkov, z odšteto pogostnostjo pri placebu, 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 v hitrosti glomerularne filtracije, kar je skladno 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, navzeje in bruhanja večala sorazmerno z odmerkom. Poleg teh neželenih učinkov so v študiji

prevelikega intravenskega odmerjanja pri zdravih prostovoljcih opazili še diplopijo, letargijo in sinkopo. Pri prevelikem odmerjanju je treba bolnika pozorno spremljati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno.

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

V obdobju trženja 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: 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. 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 dolge dobe Q-T (bolniki z LQ-T3, ki so imeli mutacijo gena SCN5A Δ KPQ) sta klinični dokaz zaviranja poznega toka natrija, ki ga povzroči ranolazin, bila 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 minimalna zmanjšanja 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 odvisna podaljšanja 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 sovпада s podatki iz ključnih kliničnih študij, v katerih je bila srednja vrednost sprememb od izhodiščne vrednosti intervala Q-TcF (Q-T interval korigiran po Fridericia enačbi) po odmerkih 500 mg dvakrat na dan 1,9 ms, po odmerkih 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, ki so imeli nestabilno angino pektoris oziroma akutni koronarni sindrom brez dviga S-T veznice (Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Acute Coronary Syndrome - UA/NSTEMI ACS), med ranolazinom in placebo ni bilo razlike v tveganju za umrljivost zaradi vseh vzrokov (relativno tveganje ranolazin : placebo 0,99), v tveganju za nenadno srčno smrt (relativno tveganje ranolazin : placebo 0,87) ali v pogostnosti dokumentiranih simptomatskih aritmij (3,0 % v primerjavi s 3,1 %).

V študiji MERLIN-TIMI 36 niso opazili proaritmičnih učinkov pri 3162 bolnikih, ki so prejeli ranolazin, na podlagi 7-dnevnega Holterjevega spremljanja. Pri bolnikih, ki so prejeli ranolazin

(80 %), je bila pogostnost aritmij 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, z amlodipinom v odmerku 5 mg enkrat na dan ali z diltiazemom v odmerku 180 mg enkrat na dan. 823 bolnikov (23 % žensk) so naključno razdelili tako, da so 12 tednov dvakrat na dan prejeli 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; $p \leq 0,003$).

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 na 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 odstotkov vrednosti 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 je priporočljiv 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 priporočeni odmerek). 565 bolnikov so naključno razporedili tako, da so ob sočasni uporabi 10 mg amlodipina enkrat na dan, en teden prejeli 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, prejelo tudi dolgo delujoče nitrate. 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, ki vsebujejo gliceriltrinitrat, se je zmanjšalo za približno ena na teden.

V 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 prejeli 500 mg, 1000 mg ali 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-milimetrskе depresije veznice S-T, opazili pa so tudi razmerje med odmerkom in učinkom. V primerjavi s placebom je bilo izboljšanje trajanja telesne vadbe statistično signifikantno pri vseh treh odmerkih ranolazina, od 24 sekund pri 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 prejela 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 v 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 v pogostnosti simptomatičnih dokumentiranih aritmij (3,0 % v primerjavi s 3,1 % med ranolazinom in placebom, kadar so ju dodali standardnemu zdravljenju (vključno z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrate, zaviralci agregacije trombocitov, zdravila za zmanjševanje ravni serumskih lipidov in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE)). 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 prejeli ranolazin, 31 sekund daljše kot pri bolnikih, ki so prejeli 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 primerjanem, dogodkovno vodenem preskušanju (RIVER-PCI) faze III, ki je vključevalo 2604 bolnikov starih ≥ 18 let z anamnezo kronične angine pektoris in nepopolne revaskularizacije po perkutani koronarni intervenciji (PCI), so bili bolniki titrirani do 1000 mg ranolazina dvakrat na dan (odmerek, ki v trenutnem povzetku glavnih značilnosti zdravila ni odobren). V primarnem sestavljenem opazovanem dogodku (čas do revaskularizacije zaradi ishemije ali hospitalizacije zaradi ishemije brez revaskularizacije) v skupini, ki je prejela ranolazin (26,2 %), glede na placebo skupino (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 za pojav znatnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov (Major Adverse Cardiovascular Events - MACE) in hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, je bilo podobno med zdravljenimi skupinami celotne populacije; vendar so o znatnih neželenih kardiovaskularnih dogodkih (MACE) poročali bolj pogosto pri bolnikih starih ≥ 75 let, ki so se zdravili z ranolazinom, kot v placebo skupini (17,0 % oziroma 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

Ranolazin doseže največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) v 4,5 urah po peroralni uporabi (kot srednja vrednost). Stanje dinamičnega ravnovesja je ponavadi 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 odmerek. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo povečanje 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 po odmerku 500 mg dvakrat na dan C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno približno 1770 (standardni odklon (SD) 1040) ng/ml, AUC₀₋₁₂ v stanju dinamičnega ravnovesja pa je bila povprečno 13 700 (SD 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 osebah so po enkratnem, 500-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-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 odraslih ranolazin predstavlja približno 13 % radioaktivnosti v plazmi po enkratnem 500- miligramskem odmerku [¹⁴C]-ranolazina. Veliko presnovkov so pri ljudeh 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 (slabi presnavljavci (PM)), vrednost AUC za 62 % večja kot pri osebah s presnovno aktivnostjo encima CYP2D6 (dobri presnavljavci (EM)). Razlika pri odmerku 1000 mg dvakrat na dan je bila 25 %.

Posebne skupine bolnikov

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

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

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 klasifikaciji 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, opazili pa so jih v študijah na živalih, pri izpostavljenostih, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, so naslednje: 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 bilo - pri izpostavljenostih, ki so bile nekoliko večje 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 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 po peroralnem odmerku ranolazina bila izpostavljenost zdravilu (AUC) 3,6 do 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 kuncev ni bilo opaženih učinkov, ko so breje kunčice izpostavili ravnem AUC ranolazina v plazmi, ki so bile podobne tistim pričakovanim pri uporabi ranolazina pri ljudeh. Na zarodkih podgan ni bilo opaženih učinkov, ko so breje podgane izpostavili ravnem AUC ranolazina v plazmi, ki so bile 2 krat večje od tistih pričakovanih pri uporabi ranolazina pri ljudeh. Opazili pa so zmanjšanje teže zarodka in zmanjšano osifikacijo, ko je bila izpostavljenost brejih podgan 7,5 krat večja od tiste, ki so jo določili pri uporabi ranolazina pri ljudeh. 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. Medtem ko je bila pri 3-krat večji izpostavljenosti, zabeležena smrtnost po skotitvi, sočasno z dokazi izločanja ranolazina v mleku podgan. Pri izpostavljenosti zdravilu, 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 101 (E460)
metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1
natrijev hidroksid (E524)
hipromeloza E50 (E464)
magnezijev stearat (E470b)

Sestava filmske obloge (AquaPolish P bela):

hipromeloza E5 and E15 (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
makrogol 8000 (E1521)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti v kartonski škatli, ki vsebuje 30, 60 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neporabljeno zdravilo in ves odpadni material, ki je bil z njim v stiku, zavržite v skladu z morebitnimi lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ELC Group s.r.o.
Pobřežní 394/12, Karlin,
186 00 Prague 8
Češka

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

H/22/02959/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 12. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04. 12. 2023