

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ранекса®

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Ранекса®**Международное непатентованное наименование:** ранолазин**Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.**Состав на одну таблетку:****Таблетки 500 мг****Ядро:***Действующее вещество:* ранолазин - 500,0 мг.*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), гипромеллоза, магния стеарат, натрия гидроксид.**Оболочка:** Опадрай II оранжевый 85F93265 [макрогол 3350, спирт поливиниловый частично гидролизированный, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый (E 172), краситель железа оксид красный (E 172), воск карнаубский].**Таблетки 1000 мг****Ядро:***Действующее вещество:* ранолазин - 1000,0 мг.*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), гипромеллоза, магния стеарат, натрия гидроксид.**Оболочка:** Опадрай II желтый 33G92144 [триацетин, гипромеллоза 6сР, лактозы моногидрат, макрогол 3350, титана диоксид, краситель железа оксид желтый (E 172), воск карнаубский].

Описание**Таблетки 500 мг**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, двояковыпуклые, овальной формы, светло-оранжевого цвета с тиснением «500» на одной стороне.

Таблетки 1000 мг

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, двояковыпуклые, овальной формы, бледно-желтого цвета с тиснением «1000» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство

Код АТХ: C01EB18

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Механизм действия. Ранолазин – действующее вещество препарата Ранекса®. Ранолазин имеет сложный механизм действия, который частично установлен и основывается на способности ранолазина ингибировать поздний ток ионов натрия в клетках миокарда. Снижение внутриклеточного накопления натрия ведет к уменьшению избытка внутриклеточных ионов кальция. Это уменьшает внутриклеточный ионный дисбаланс, наблюдающийся при ишемии. Снижение избытка внутриклеточного кальция способствует расслаблению миокарда и, таким образом, снижает диастолическое напряжение стенки желудочков. Клиническим свидетельством ингибирования позднего натриевого тока под действием ранолазина является значительное укорочение интервала QTc (QTc – скорректированное значение интервала QT с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС)) и положительное влияние на диастолическое расслабление, выявленное в открытом исследовании с участием пациентов с синдромом удлиненного интервала QT (пациенты с синдромом LQT-3, имеющие мутации гена SCN5A ΔKPQ).

Эти эффекты препарата не зависят от изменений ЧСС, артериального давления (АД) или от степени расширения сосудов.

Воздействие на гемодинамику: в контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение ранолазином в виде монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами, отмечено незначительное урежение ЧСС (< 2 уд./мин.) и снижение систолического АД (< 3 мм. рт.ст.).

Эффекты, выявляемые при электрокардиографии: у пациентов, получавших лечение ранолазином, отмечались зависящее от дозы и концентрации ранолазина в плазме крови

удлинение интервала QTc (около 6 мс при приеме 1000 мг 2 раза в сутки), снижение амплитуды зубца Т и, в некоторых случаях, двугорбые зубцы Т.

Эти электрокардиографические эффекты являются результатом ингибирования ранолазином скорости быстрого прямого калиевого тока, что удлиняет желудочковый потенциал действия, а также ингибирования позднего натриевого тока, что укорачивает желудочковый потенциал действия. Популяционный анализ объединенных данных 1308 пациентов со стабильной стенокардией и здоровых добровольцев показал, что применение ранолазина приводит к удлинению QTc относительно исходного уровня в среднем на 2,4 мс при концентрации ранолазина в плазме 1000 нг/мл. В случае наличия у пациентов клинически значимой печеночной недостаточности степень удлинения QTc была выше.

В исследовании MERLIN-TIMI 36, проведенного с участием 6560 пациентов с ОКС (острым коронарным синдромом) - нестабильной стенокардией/ИМбпST (инфарктом миокарда без подъема сегмента ST), не было показано положительного влияния на исходы. Однако, у 3162 пациентов, получавших лечение ранолазином, проводилось 7-дневное холтеровское мониторирование ЭКГ, в результате которого была отмечена значимо меньшая частота возникновения аритмий по сравнению с плацебо, включая желудочковую тахикардию ≥ 8 ударов, а так же у пациентов, получавших ранолазин, не было зафиксировано никаких проаритмических эффектов.

Клиническая эффективность и безопасность. В клинических исследованиях установлена эффективность и безопасность ранолазина для лечения пациентов со стабильной стенокардией как в монотерапии, так и в комбинированной терапии при недостаточной эффективности применения других антиангинальных препаратов.

В опорном исследовании CARISA у 823 пациентов в течение 12 недель оценивалась эффективность ранолазина в дозировке 750 мг или 1000 мг два раза в сутки или плацебо, добавленного к стандартной антиангинальной терапии ателололом 50 мг один раз в сутки или амлодипином 5 мг один раз в сутки, или дилтиаземом 180 мг один раз в сутки. Ранолазин продемонстрировал большую эффективность в отношении увеличения продолжительности физических нагрузок, было выявлено значимое уменьшение частоты приступов стенокардии в неделю и применения нитроглицерина короткого действия по сравнению с плацебо. За весь период терапии не наблюдалось развития толерантности к ранолазину, не было отмечено повышения частоты приступов стенокардии после резкого прекращения приема препарата.

Аналогично, в клиническом исследовании ERICA, в котором 565 пациентов после рандомизации принимали ранолазин в начальной дозе 500 мг дважды в сутки или плацебо дополнительно к сопутствующей терапии амлодипином 10 мг один раз в сутки в течение

1 недели, затем доза ранолазина была увеличена до 1000 мг два раза в сутки в течение 6 недель. В группе ранолазина было достигнуто значимое уменьшение частоты приступов стенокардии в неделю ($p = 0,028$) и потребления нитроглицерина короткого действия ($p = 0,014$) по сравнению с плацебо.

Основное исследование MARISA с участием 191 пациента было проведено с целью определения оптимальной дозы ранолазина (500 мг два раза в сутки, 1000 мг два раза в сутки, 1500 мг два раза в сутки) при монотерапии. Исследование продемонстрировало, что ранолазин значительно превосходит плацебо в отношении увеличения продолжительности физических нагрузок, времени до начала приступа стенокардии и времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм для всех трех доз, при этом наблюдалась зависимость эффекта от дозы.

В результате исследования MERLIN-TIMI 36, не было обнаружено различий между ранолазином и плацебо в отношении риска смерти от всех причин, внезапной сердечной смерти или частоты возникновения документированных аритмий, сопровождающихся симптомами при добавлении к стандартной медикаментозной терапии (включая бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, антиагреганты, препараты для понижения уровня липидов и ингибиторы АПФ). Приблизительно у половины пациентов в исследовании MERLIN-TIMI 36 имелась стенокардия в анамнезе. Результаты показывают, что длительность физических нагрузок увеличилась на 31 с у пациентов, принимавших ранолазин по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p = 0,002$).

В связи с тем, что в контролируемых клинических исследованиях количество пациентов, не относящихся к белой расе, было небольшим, сделать выводы относительно эффективности и безопасности применения ранолазина для этой группы пациентов не представляется возможным.

В исследовании RIVER-PCI с участием 2604 пациентов в возрасте ≥ 18 лет, имевших в анамнезе хроническую стенокардию с неполной реваскуляризацией после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), доза ранолазина постепенно повышалась до 1000 мг два раза в сутки. Риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти или развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (БНСС) и госпитализации по причине сердечной недостаточности был схож между группами во всей популяции; тем не менее БНСС чаще наблюдались у пациентов ≥ 75 лет, получавших ранолазин по сравнению с группой, получавшей плацебо (17,0% и 11,3%, соответственно); в дополнение к этому наблюдалось численное повышение смертности от всех причин у пациентов ≥ 75 лет ($p=0,074$). Не было обнаружено статистически значимых различий между группами ранолазина и плацебо по результатам первичной комбинированной

конечной точки (время до проведения первой реваскуляризации под воздействием ишемии или госпитализации, связанной с ишемией, без проведения реваскуляризации)

По данным клинических исследований ранолазин не влияет на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и частоту возникновения аритмий, сопровождающихся симптомами, у пациентов со стабильной стенокардией.

Фармакокинетика

Всасывание: после приема ранолазина внутрь максимальная концентрация ранолазина в плазме крови ($C_{\max}$), как правило, достигается через 2 - 6 ч. При приеме ранолазина 2 раза в сутки равновесная концентрация обычно достигается в течение 3 дней. Средняя абсолютная биодоступность после приема внутрь таблеток ранолазина с немедленным высвобождением составляет 35-50% с высокой степенью индивидуальной вариабельности. При увеличении дозы от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки наблюдается 2,5-3 кратное повышение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») в равновесном состоянии. У здоровых добровольцев после приема ранолазина в дозе 500 мг 2 раза в сутки среднее значение $C_{\max}$ в равновесном состоянии составляет приблизительно 1770 нг/мл, среднее значение AUC_{0-12} в равновесном состоянии – приблизительно 13 700 нг·ч/мл. Прием пищи не влияет на скорость и полноту всасывания ранолазина.

Распределение: приблизительно 62 % ранолазина связывается с белками плазмы крови, в основном, с альфа-1 кислыми гликопротеинами и незначительно с альбумином. Средний объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составляет около 180 л.

Метаболизм: ранолазин подвергается быстрому и практически полному метаболизму, преимущественно в печени. Наиболее важными путями метаболизма ранолазина являются О-деметилование и N-деалкилирование. Ранолазин метаболизируется главным образом изоферментом CYP3A4, а также изоферментом CYP2D6. При приеме ранолазина по 500 мг 2 раза в сутки у людей с недостаточной активностью изофермента CYP2D6 (медленные метаболизаторы) показатель AUC превышает аналогичную величину для людей с нормальной активностью изофермента CYP2D6 (быстрые метаболизаторы) на 62 %. Аналогичная разница для дозы 1000 мг 2 раза в сутки составила 25 %.

Выведение: в неизмененном виде почками и через кишечник выводится менее 5 % от принятой дозы ранолазина. Клиренс ранолазина зависит от дозы, снижаясь при ее повышении. Период полувыведения ранолазина в равновесном состоянии после приема внутрь составляет около 7 ч.

Особые группы пациентов

Хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональные классы по классификации NYHA)

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) происходит увеличение концентрации ранолазина в плазме крови приблизительно в 1,3 раза.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами показатель AUC ранолазина был в среднем в 1,7-2 раза выше. Была отмечена значительная индивидуальная вариабельность величины AUC у пациентов с почечной недостаточностью. AUC фармакологически активных метаболитов повышалась в 5 раз у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести.

По данным популяционного фармакокинетического анализа длительность нахождения ранолазина в плазме крови увеличивается в 1,2 раза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 40 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 10-30 мл/мин) было обнаружено увеличение длительности нахождения ранолазина в плазме крови в 1,3-1,8 раз.

Влияние диализа на фармакокинетику ранолазина не изучалось.

Печеночная недостаточность

Показатель AUC ранолазина не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести, однако повышается в 1,8 раз в случае печеночной недостаточности средней степени тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью); у таких пациентов было более выражено удлинение интервала QTc. Опыт применения ранолазина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствует.

Пожилые возраст

Клинически значимых изменений фармакокинетических параметров ранолазина в зависимости от возраста не наблюдалось. Однако, у пожилых пациентов вследствие возрастного снижения функции почек возможно усиление действия ранолазина.

Масса тела

У пациентов с массой тела 40 кг было отмечено, что действие ранолазина в 1,4 раза превышает его действие у пациентов с массой тела 70 кг.

Пол

Клинически значимых изменений фармакокинетических параметров ранолазина в зависимости от пола не установлено.

Показания к применению

Стабильная стенокардия.

Препарат Ранекса® предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких, как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»);
- дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для дозировки ранолазина 1000 мг);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон);
- одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), за исключением амиодарона;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания.

С осторожностью

- печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин);
- возраст старше 65 лет;
- пациенты с низкой массой тела (60 кг и менее);
- хроническая сердечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (III-IV функциональные классы по классификации NYHA);
- синдром врожденного удлиненного интервала QT или семейный анамнез удлиненного интервала QT; диагностированное приобретенное удлинение интервала QT;
- сниженная активность изофермента CYP2D6 («медленные метаболизаторы»);
- одновременное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, дилтиазем, флуконазол, эритромицин);

- одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*));
- одновременное применение с ингибиторами Р-гликопротеина (Р-gp) (например, верапамил, циклоспорин).

У пациентов с сочетанием нескольких из вышеперечисленных состояний возможно усиление действия ранолазина, в т.ч. увеличивается риск возникновения дозозависимых побочных эффектов. При применении препарата Ранекса® у пациентов с несколькими из вышеперечисленных факторов необходим регулярный мониторинг состояния с целью раннего выявления побочных эффектов, при необходимости может потребоваться снижение дозы или отмена препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении ранолазина у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных выявлена эмбриотоксичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Ранекса® не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли ранолазин с материнским молоком у человека. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные, полученные у крыс, свидетельствуют о том, что ранолазин выделяется в грудное молоко. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, исключить невозможно. Препарат Ранекса® не следует принимать женщинам в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования репродуктивной функции на животных не выявили нежелательного влияния ранолазина на фертильность. Данные в отношении влияния ранолазина на фертильность у человека отсутствуют.

Способ применения и дозы

Таблетки препарата Ранекса® следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая.

Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг.

При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса® (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) рекомендуется тщательная и осторожная титрация дозы препарата (см. раздел «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется осторожная титрация дозы препарата (см. раздел «Особые указания»).

Пожилые возраст

Пациентам пожилого возраста требуется осторожная титрация дозы препарата (см. раздел «Особые указания»). У пожилых пациентов вследствие снижения функции почек, связанной с возрастом, может наблюдаться повышенный уровень ранолазина в плазме крови.

Низкая масса тела

Подбор дозы у пациентов с низкой массой тела следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Пациентам с ХСН средней и тяжелой степени тяжести (III–IV функциональные классы по классификации NYHA) требуется осторожная титрация дозы препарата (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

Пациентам, принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дилтиазем, флуконазол, эритромицин) или ингибиторы P-gp (например, верапамил, циклоспорин) рекомендуется тщательная и осторожная титрация дозы препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, принимающих препарат Ранекса[®], в большинстве случаев характеризуются легкой или средней степенью выраженности и развиваются обычно в течение первых 2 недель применения.

Ниже перечисленные побочные эффекты, для которых была признана возможная связь с применением препарата Ранекса[®], представлены в соответствии с системно-органной классификацией и с абсолютными значениями частоты. Частоту возникновения побочных эффектов определяли как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: снижение аппетита, анорексия, дегидратация.

Редко: гипонатриемия.

Нарушения со стороны психики

Нечасто: тревога, бессонница, спутанность сознания, галлюцинации.

Редко: дезориентация.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: заторможенность, обморок, гипестезия, сонливость, тремор, постуральное головокружение, парестезия.

Редко: амнезия, сниженный уровень сознания, потеря сознания, нарушения координации движений, нарушения походки, паросмия.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нечеткость зрения, зрительные расстройства, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: вертиго, шум в ушах.

Редко: снижение слуха.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: «приливы» крови к лицу, выраженное снижение АД.

Редко: похолодание конечностей, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка, кашель, носовые кровотечения.

Редко: ощущение сдавления в горле.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: запор, рвота, тошнота.

Нечасто: боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка.

Редко: панкреатит, эрозивный дуоденит, гипестезия полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожный зуд, гипергидроз.

Редко: аллергический дерматит, крапивница, холодный пот, кожная сыпь, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани

Нечасто: боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость суставов; мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: дизурия, гематурия, хроматурия.

Редко: острая почечная недостаточность, задержка мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Редко: эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: астения.

Нечасто: повышенная утомляемость, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные показатели

Нечасто: повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, удлинение скорректированного интервала QTc, тромбоцитоз или лейкоцитоз, уменьшение массы тела.

Редко: повышение активности «печеночных» ферментов.

Пациенты с повышенным риском развития побочных реакций (пациенты с сахарным диабетом, ХСН I-II функционального класса по NYHA или обструктивными заболеваниями дыхательных путей) во время лечения другими антиангинальными средствами, при лечении ранолазином имели такую же частоту возникновения побочных реакций.

В исследовании RIVER-PCI у пациентов, принимавших ранолазин наблюдалось увеличение частоты возникновения нежелательных реакций. В исследование были включены пациенты с неполной реваскуляризацией после чрескожного коронарного вмешательства, ранолазин назначался в дозе 1000 мг дважды в сутки около 70 недель. В группе пациентов, получавших ранолазин, сообщалось о более высокой частоте случаев застойной сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо (2,2% и 1,0%, соответственно), а также более высокая частота случаев транзиторных ишемических атак

по сравнению с плацебо (1,0% и 0,2% соответственно). Частота инсультов (ранолазин 1,7% и плацебо 1,5%) была одинакова в обеих группах.

Пожилый возраст, почечная недостаточность и низкая масса тела

В целом, нежелательные реакции (НР) возникали чаще среди пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью, однако типы НР в этих подгруппах были сходными с наблюдаемыми в общей популяции. При приеме препарата Ранекса® у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет) по сравнению с пациентами более молодого возраста (< 75 лет) следующие НР встречались чаще (плацебо-скорректированные частоты): запор (8% и 5%, соответственно), тошнота (6% и 3%), артериальная гипотензия (5% и 1%), рвота (4% и 1%, соответственно).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) в сравнении с пациентами с нормальной почечной функцией (клиренс креатинина > 80 мл/мин) к числу наиболее часто возникающих НР (с указанием плацебо-скорректированных частот) относились: запор (8% и 4% соответственно), головокружение (7% и 5% соответственно), тошнота (4% и 2% соответственно).

У пациентов с низкой массой тела (менее 60 кг) тип и частота НР были сходными с аналогичными реакциями у пациентов с массой тела 60 кг и более; однако плацебо-скорректированные частоты следующих распространенных НР были выше у пациентов с низкой массой тела: тошнота (14% и 2% соответственно), рвота (6% и 1% соответственно), артериальная гипотензия (4% и 2% соответственно).

Изменение лабораторных показателей

У здоровых добровольцев и пациентов, получавших лечение препаратом Ранекса®, отмечалось небольшое, не имеющее клинической значимости, обратимое повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Эти изменения не были связаны с токсическим действием на почки. Исследования почечной функции у здоровых добровольцев показало, что снижение клиренса креатинина наблюдалось в результате торможения секреции креатинина почечными канальцами, при отсутствии изменений скорости клубочковой фильтрации.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота и рвота. При внутривенном введении ранолазина были дополнительно отмечены следующие симптомы: диплопия, заторможенность, обморок. Выраженность симптомов может усиливаться при увеличении дозы.

Лечение: симптоматическое под тщательным наблюдением врача.

Гемодиализ малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ранолазин является субстратом цитохрома CYP3A4. Одновременное применение ранолазина с ингибиторами изофермента CYP3A4 увеличивает концентрацию ранолазина в плазме крови. Вероятность развития дозозависимых побочных эффектов (например, тошнота, головокружение) может также увеличиваться с увеличением концентрации ранолазина в плазме крови.

Одновременное применение противопоказано***Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4***

Одновременное применение ранолазина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

При одновременном лечении кетоконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки и ранолазином AUC ранолазина повышается в 3,0 – 3,9 раз.

Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором изофермента CYP3A4.

Одновременное применение с осторожностью***Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4***

Дилтиазем (180-360 мг один раз в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывает дозозависимое увеличение средних равновесных концентраций ранолазина в 1,5-2,4 раза.

Для пациентов, получающих лечение дилтиаземом и другими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, флуконазол), рекомендуется тщательная титрация дозы ранолазина. Может потребоваться уменьшение дозы ранолазина.

Индукторы изофермента CYP3A4

Не следует начинать прием ранолазина пациентам, получающим лечение индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)). Так как, например, рифампицин (600 мг один раз в сутки) уменьшает равновесную концентрацию ранолазина в плазме крови примерно на 95 %.

Ингибиторы изофермента CYP2D6

Ранолазин частично метаболизируется изоферментом CYP2D6. Одновременное применение ранолазина с ингибиторами изофермента CYP2D6 может приводить к повышению концентрации ранолазина в плазме крови. Одновременное применение ранолазина 1000 мг 2 раза в сутки с мощным ингибитором изофермента CYP2D6 пароксетином 20 мг 1 раз в сутки увеличивает среднюю концентрацию ранолазина в

плазме крови в равновесном состоянии примерно в 1,2 раза. Коррекции дозы не требуется. Одновременное применение ранолазина 500 мг 2 раза в сутки и мощного ингибитора изофермента CYP2D6 может привести к увеличению AUC ранолазина приблизительно на 62 %.

Ингибиторы/субстраты P-gp (P-гликопротеин)

Ранолазин является субстратом P-gp. Ингибиторы P-gp (например, циклоспорин, верапамил) повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Верапамил (120 мг три раза в сутки) увеличивает равновесную концентрацию ранолазина в 2,2 раза. Для пациентов, получающих лечение ингибиторами P-gp, рекомендуется тщательная титрация дозы ранолазина. Может потребоваться уменьшение дозы ранолазина. С другой стороны, ранолазин является ингибитором P-gp (от умеренного до мощного) и может увеличивать концентрацию субстратов P-gp в плазме крови. Тканевое распределение лекарственных веществ, которые транспортируются с помощью P-gp, может быть увеличено.

Субстраты изофермента CYP2D6

Имеются данные, что ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6. Прием ранолазина по 750 мг 2 раза в сутки увеличивает концентрацию метопролола в плазме крови в 1,8 раз. Поэтому при одновременном применении с ранолазином может усиливаться действие метопролола или других субстратов изофермента CYP2D6 (например, пропafenон и флекаинид, в меньшей степени, трициклические антидепрессанты и нейролептики), вследствие чего может потребоваться уменьшение дозы этих лекарственных средств.

Субстраты изофермента CYP2B6

Потенциал к ингибированию изофермента CYP2B6 не установлен. Во время назначения одновременно с субстратами изофермента CYP2B6 (например, бупропион, эфавиренз, циклофосфамид) рекомендуется соблюдать осторожность.

Дигоксин

Имеются данные об увеличении концентрации дигоксина в плазме крови в среднем в 1,5 раза при одновременном применении дигоксина и ранолазина. Поэтому необходим контроль концентрации дигоксина в начале и после окончания терапии с применением ранолазина.

Субстраты изофермента CYP3A4

Ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, что может привести к повышению концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. Может потребоваться коррекция дозы чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 с узким

терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус), поскольку прием препарата Ранекса® может повысить концентрации этих препаратов в плазме крови.

Симвастатин

Метаболизм и клиренс симвастатина в высокой степени зависят от изофермента CYP3A4. Прием ранолазина по 1000 мг 2 раза в сутки увеличивает концентрацию лактона симвастатина и симвастатиновой кислоты в плазме крови приблизительно в 2 раза. Прием симвастатина в высоких дозах ассоциирован с развитием рабдомиолиза, кроме того, в пострегистрационном периоде были описаны случаи развития рабдомиолиза при одновременном применении ранолазина и симвастатина. Максимальная доза симвастатина для пациентов, одновременно принимающих ранолазин (в любой дозе), не должна превышать 20 мг 1 раз в сутки.

Аторвастатин

Одновременное применение ранолазина 1000 мг 2 раза в сутки и аторвастатина 80 мг 1 раз в сутки увеличивает $C_{\max}$ и AUC аторвастатина в 1,4 и в 1,3 раза, соответственно; $C_{\max}$ и AUC метаболитов аторвастатина изменяются менее чем на 35%. При одновременном применении ранолазина и аторвастатина может потребоваться уменьшение дозы аторвастатина и проведение надлежащего клинического контроля.

Для других статинов, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A4 (ловастатин), может потребоваться уменьшение дозы.

Такролимус, циклоспорин, сиролимус, эверолимус

Увеличение концентрации в плазме крови такролимуса, субстрата изофермента CYP3A4, было отмечено у пациентов на фоне применения ранолазина. При одновременном применении такролимуса и ранолазина рекомендуется проводить мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови и, при необходимости, проводить корректировку дозы такролимуса. Такой подход рекомендован и для других субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, сиролимус, эверолимус).

Субстраты транспортера органических катионов-2 (OCT2)

При одновременном применении ранолазина 500 мг и 1000 мг 2 раза в сутки и метформина 1000 мг 2 раза в сутки концентрация метформина в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличивается в 1,4 и в 1,8 раз, соответственно. Возможно повышение концентрации в плазме крови других субстратов OCT2, включая пиндолол и варениклин, при одновременном применении с ранолазином.

Препараты, удлиняющие интервал QTc

Существует теоретическая вероятность того, что при одновременном применении ранолазина и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QTc, может возникнуть фармакодинамическое взаимодействие и повыситься риск развития желудочковых аритмий. К числу таких лекарственных средств относятся определенные антигистаминные препараты (например, терфенадин, астемизол, мизоластин), определенные антиаритмические средства (например, хинидин, дизопирамид, прокаинамид), а также эритромицин и трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, доксепин, амитриптилин).

Особые указания

Почечная недостаточность

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) рекомендуется тщательная титрация дозы. Препарат Ранекса® противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Учитывая возможность снижения функции почек с возрастом, необходимо регулярно проводить мониторинг состояния функции почек на фоне терапии ранолазином.

Печеночная недостаточность

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется тщательная титрация дозы. Препарат Ранекса® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести.

Пожилый возраст (65 лет и старше)

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться усиление действия препарата Ранекса® из-за возрастного снижения функции почек. Отмечается повышенная частота возникновения побочных эффектов.

Низкая масса тела

Подбор дозы для пациентов с массой тела 60 кг и менее должен проводиться с осторожностью, т.к. случаи побочных эффектов у таких пациентов наблюдались чаще.

Хроническая сердечная недостаточность

Подбор дозы для пациентов с ХСН средней или тяжелой степени тяжести (III-IV функциональные классы по классификации NYHA) должен проводиться с осторожностью.

Удлинение интервала QT

Ранолазин блокирует калиевые каналы (I_{Kr}) и удлиняет интервал QTс, причем этот эффект зависит от дозы.

Популяционный анализ объединенных данных, полученных при исследовании пациентов и здоровых добровольцев, показал, что зависимость длительности интервала QTс от концентрации в плазме крови может быть оценена как 2,4 мс на 1000 нг/мл, что приблизительно равно повышению с 2 до 7 мс для диапазона концентраций в плазме крови, соответствующего дозе от 500 до 1000 мг ранолазина, принимаемой 2 раза в сутки. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT в анамнезе, наличии удлинения интервала QT в семейном анамнезе, пациентов с известным приобретенным удлинением интервала QT, а также пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на интервал QTс.

Недостаточная активность изофермента CYP2D6

Риск увеличения концентрации, а следовательно и частоты возникновения побочных эффектов в указанных группах, повышается у пациентов с недостаточной активностью изофермента CYP2D6 (пациенты с «медленным» метаболизмом) по сравнению с пациентами с нормальной способностью к метаболизации изофермента CYP2D6 (пациенты с «быстрым» метаболизмом). Приведенные выше меры предосторожности разработаны с учетом риска для пациентов с «медленным» метаболизмом изофермента CYP2D6 и являются необходимыми в случае, если статус метаболизма изофермента CYP2D6 неизвестен. Для пациентов с «быстрым» метаболизмом изофермента CYP2D6 такие меры предосторожности необходимы в меньшей степени. У пациентов с выявленным (например, путем генотипирования) или известным ранее «быстрым» метаболизмом изофермента CYP2D6 препарат Ранекса® должен применяться с осторожностью в случае, если у пациента имеется сочетание нескольких из вышеперечисленных факторов риска.

Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции

В состав оболочки препарата Ранекса®, таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, 1000 мг входит лактоза, в связи с чем препарат Ранекса® в данной дозировке противопоказан пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

В одной таблетке препарата Ранекса® содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. практически не содержится.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния препарата Ранекса® на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. Учитывая возможность развития таких побочных эффектов как головокружение, нечеткость зрения, диплопия, спутанность сознания, нарушение координации движений и галлюцинации, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

По 15 или 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) из ПВХ/ПВДХ/фольга алюминиевая.

По 2 блистера по 15 таблеток или по 3 или 5 блистеров по 20 таблеток с инструкцией по применению препарата в картонной пачке.

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг.

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) из ПВХ/ПВДХ/фольга алюминиевая.

По 2 или 4 блистера с инструкцией по применению препарата в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Менарини-Фон Хейден ГмбХ

Лейпцигер Штрассе 7-13

01097 Дрезден

Германия

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО "Берлин-Хеми/А.Менарини", Россия

123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,

тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01.

Менеджер по регистрации



Потрашкова И.В.

