

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рэнезин, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ранолазин.

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1000 мг ранолазина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 140 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Светло-желтые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «ML» на одной стороне и без гравировки на другой. Вид таблеток на поперечном изломе: ядро – белого цвета, оболочка – светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Рэнезин показан к применению у взрослых.

Стабильная стенокардия.

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для обеспечения указанного ниже режима дозирования при необходимости применения ранолазина в разовой дозе 500 мг следует назначать препараты других производителей в лекарственной форме «таблетки 500 мг».

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

При появлении нежелательных реакций, вызванных приемом препарата (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить дозу до 500 мг 2 раза в сутки. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено.

Одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP4A и P-гликопротеина (P-gp)

Пациентам, принимающим умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дилтиазем, флуконазол, эритромицин) или ингибиторы P-gp (например, верапамил, циклоспорин) рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы препарата (см. разделы 4.4 и 4.5). Одновременное применение препарата Рэнезин с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста требуется осторожный подбор дозы препарата (см. раздел 4.4). У пожилых пациентов вследствие снижения функции почек, связанной с возрастом, может наблюдаться повышение концентрации ранолазина в плазме крови (см. раздел 5.2). У пациентов пожилого возраста отмечается повышенная частота возникновения нежелательных реакций (см. раздел 4.8).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы препарата (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2). Препарат Рэнезин противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется осторожный подбор дозы препарата (см. разделы 4.4 и 5.2). Препарат Рэнезин противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с низкой массой тела

У пациентов с низкой массой тела (<60 кг) отмечается повышенная частота возникновения нежелательных реакций (см. раздел 4.8). Подбор дозы препарата у таких пациентов следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

Пациентам с хронической сердечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (III-IV функциональные классы по классификации NYHA) требуется осторожный подбор дозы препарата (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения ранолазина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

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

Прием пищи не влияет на биодоступность ранолазина, поэтому препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к ранолазину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- 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.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин);
- возраст старше 65 лет;
- пациенты с низкой массой тела (≤ 60 кг);
- хроническая сердечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (III – IV функциональные классы по классификации NYHA);
- синдром врожденного удлиненного интервала QT в анамнезе, в семейном анамнезе; диагностированное приобретенное удлинение интервала QT;
- сниженная активность изофермента CYP2D6 («медленные метаболизаторы»);
- одновременное применение с умеренными ингибиторами CYP3A4 (дилтиазем, флуконазол, эритромицин);
- одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum));
- одновременное применение с ингибиторами P-gp (P-гликопротеин) (верапамил, циклоспорин).

У пациентов с сочетанием нескольких из вышеперечисленных состояний возможно усиление действия ранолазина, в т.ч. увеличивается риск возникновения нежелательных реакций. В этом случае необходим регулярный мониторинг состояния с целью раннего выявления нежелательных реакций, при необходимости может потребоваться снижение дозы или отмена препарата.

Почечная недостаточность

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) рекомендуется титрация дозы. Препарат

противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Учитывая возможность снижения функции почек с возрастом, у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо регулярно проводить мониторинг оценки состояния функции почек при длительном применении препарата.

Печеночная недостаточность

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

Пожилой возраст (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться усиление действия препарата из-за возрастного снижения функции почек. Отмечается повышенная частота возникновения нежелательных реакций.

Масса тела (менее 60 кг)

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

Хроническая сердечная недостаточность

Подбор дозы для пациентов с ХСН средней или тяжелой степени тяжести (III-IV функционального класса по классификации NYHA) следует проводить с осторожностью. Необходимо проводить частый мониторинг развития нежелательных реакций, при необходимости дозу препарата следует снизить или отменить лечение.

Удлинение интервала QT

Популяционный анализ объединенных данных, полученных при исследовании пациентов и здоровых добровольцев, показал, что зависимость длительности интервала QTc 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 концентрации 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, наличием удлинения интервала QT в семейном анамнезе, пациентов с известным приобретенным

удлинением интервала QT, а также пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на интервал QTc.

Недостаточная активность изофермента CYP2D6

Риск увеличения частоты возникновения нежелательных реакций 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). 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 нет необходимости в таких мерах предосторожности. У пациентов с выявленным (например, путем генотипирования) или известным ранее интенсивным статусом метаболизма изофермента CYP2D6, препарат должен применяться с осторожностью в случае, если у пациента имеется сочетание нескольких перечисленных выше факторов риска.

Вспомогательные вещества

Препарат Рэнезин содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат (см. раздел 4.3).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эффекты других лекарственных средств на ранолазин

Ингибиторы CYP3A4 или P-гликопротеина

Ранолазин является субстратом цитохрома CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. С повышением концентрации в плазме крови также могут усиливаться возможные нежелательные реакции, зависящие от дозы (например, тошнота, головокружение).

Одновременное применение кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки и ранолазина увеличивает показатель AUC (площадь под кривой «концентрация-время») ранолазина в 3,0-3,9 раз. Одновременное применение ранолазина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол,

ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) противопоказано (см. раздел 4.3). Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором изофермента CYP3A4.

Дилтиазем (180-360 мг 1 раз в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывает дозозависимое повышение средних значений равновесной концентрации ранолазина в плазме крови в 1,5-2,4 раза. Для пациентов, получающих дилтиазем и другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, флуконазол), рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы ранолазина. Может оказаться необходимым снижение дозы ранолазина. (см. разделы 4.2 и 4.4).

Ранолазин является субстратом Р-гликопротеина. Ингибиторы Р-гликопротеина (например, циклоспорин, верапамил) увеличивают равновесную концентрацию ранолазина в плазме крови. Верапамил (120 мг 3 раза в сутки) увеличивает значения равновесной концентрации ранолазина в 2,2 раза. Для пациентов, получающих лечение ингибиторами Р-гликопротеина, рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы ранолазина. Может оказаться необходимым снижение дозы ранолазина (см. разделы 4.2 и 4.4).

Индукторы изофермента CYP3A4

Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) снижает значения равновесной концентрации ранолазина в плазме крови приблизительно на 95 %. Не следует начинать лечение ранолазином во время применения индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) (см. раздел 4.4).

Ингибиторы изофермента CYP2D6

Ранолазин частично метаболизируется изоферментом CYP2D6, поэтому ингибиторы этого фермента могут увеличивать концентрацию ранолазина в плазме крови. Мощный ингибитор CYP2D6 пароксетин в дозе 20 мг 1 раз в сутки, увеличивает средние показатели концентрации ранолазина в плазме крови в равновесном состоянии приблизительно в 1,2 раза (при приеме ранолазина по 1000 мг 2 раза в сутки). Коррекции дозы не требуется. Одновременное применение ранолазина в дозе 500 мг 2 раза в сутки и мощного ингибитора изофермента CYP2D6 может привести к увеличению показателя AUC ранолазина приблизительно на 62 %.

Влияние ранолазина на другие лекарственные средства

Ранолазин является ингибитором Р-гликопротеина, обладающим выраженностью

действия от средней до высокой степени, и слабым ингибитором CYP3A4 и, соответственно, может увеличивать концентрацию субстратов Р-гликопротеина или CYP3A4 в плазме крови. В связи с этим может увеличиваться распределение лекарственных средств, транспортируемых Р-гликопротеином.

При применении ранолазина может потребоваться коррекция дозы некоторых чувствительных субстратов CYP3A4 (например, симвастатин или ловастатин), а также субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус), поскольку ранолазин может увеличивать концентрации указанных препаратов в плазме крови.

Имеющиеся данные позволяют предполагать, что ранолазин является слабым ингибитором CYP2D6. Применение ранолазина в дозе 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, пропafenона и флекаинида или, в меньшей степени, трициклических антидепрессантов и нейролептиков), вследствие чего может потребоваться снижение дозы этих лекарственных препаратов.

Потенциал ингибирования изофермента CYP2B6 не установлен. В случае сопутствующего применения 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 необходимо проведение мониторинга уровня дигоксина в начале и после окончания терапии ранолазином.

Симвастатин

Метаболизм и клиренс симвастатина в высокой степени зависят от изофермента CYP3A4. При применении ранолазина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки концентрация лактона симвастатина и симвастатиновой кислоты в плазме крови увеличивается приблизительно в 2 раза. Была отмечена связь между высокими дозами симвастатина и развитием рабдомиолиза, в рамках постмаркетингового надзора сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших ранолазин и симвастатин. У пациентов, получающих терапию ранолазином в любой дозе, доза симвастатина не должна превышать 20 мг 1 раз в сутки.

Аторвастатин

Применение ранолозина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки повышает показатели $C_{\max}$ и AUC аторвастатина, применявшегося в дозе 80 мг 1 раз в сутки, в 1,4 и в 1,3 раза, соответственно, и изменяет $C_{\max}$ и AUC метаболитов аторвастатина менее чем на 35 %. При применении ранолозина может потребоваться ограничение дозы аторвастатина и проведение надлежащего клинического наблюдения.

При применении ранолозина может потребоваться ограничение дозы других статинов, которые метаболизируются CYP3A4 (например, ловастатин).

Такролимус, циклоспорин, сиролимус, эверолимус

У пациентов, принимающих такролимус (субстрат изофермента CYP3A4), отмечалось увеличение его концентрации в плазме крови после приема ранолозина. При назначении ранолозина пациентам, получающим такролимус, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и, при необходимости, корректировать его дозу. Данная мера также рекомендована при применении других субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, сиролимус, эверолимус).

Лекарственные препараты, транспортируемые переносчиком органических катионов 2 (OCT2)

При одновременном применении метформина (1000 мг 2 раза в сутки) с ранолозином в дозе 500 мг и 1000 мг 2 раза в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа концентрация метформина в плазме крови увеличивалась, соответственно, в 1,4 и 1,8 раза. Концентрация других субстратов OCT2, включая, но не ограничиваясь такими субстратами как пиндолол и варениклин, может изменяться аналогичным образом.

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении ранолазина у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных выявлена эмбриотоксичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Применение препарата Рэнезин во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

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.

Применение препарата Рэнезин в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния ранолазина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. Учитывая возможность развития таких нежелательных реакций как головокружение, нечеткость зрения, диплопия, спутанность сознания, нарушение координации движений и галлюцинации (см. раздел 4.8), 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.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов, принимающих ранолазин, в большинстве случаев характеризуются легкой или средней степенью выраженности и развиваются обычно в течение первых 2-х недель применения.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения их частоты.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – тромбоцитоз или лейкоцитоз.

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – снижение аппетита, анорексия, дегидратация; очень редко – гипонатриемия.

Психические нарушения:

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, паросмия, нарушение координации движений, нарушение походки.

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто – нечеткость зрения, зрительные расстройства, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – вертиго, шум в ушах; редко – снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – удлинение скорректированного интервала QTc.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – «приливы» (прилив 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.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – запор, тошнота, рвота; 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость суставов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – дизурия, гематурия, хроматурия; редко – острая почечная недостаточность, задержка мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

редко – эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – астения; нечасто – повышенная утомляемость, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто – повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, снижение массы тела; редко – повышение активности «печеночных» ферментов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Тел.: +7 800 550-99-03

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Согласно имеющемуся опыту пострегистрационного применения ранолазина, поступали сообщения об умышленной передозировке ранолазина в виде отдельного лекарственного средства или в сочетании с другими препаратами, приводившей к летальному исходу.

Лечение

Рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача.

Полное выведение ранолазина с помощью гемодиализа маловероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство.

Код АТХ: C01EB18.

Механизм действия

Ранолазин является ингибитором позднего тока ионов натрия в клетки миокарда. Снижение внутриклеточного накопления натрия ведет к уменьшению избытка внутриклеточных ионов кальция. Это уменьшает внутриклеточный ионный дисбаланс при ишемии. Снижение избытка внутриклеточного кальция способствует расслаблению миокарда и, таким образом, снижает диастолическое напряжение стенки желудочков. Клиническим свидетельством торможения позднего натриевого тока под действием ранолазина служит значительное укорочение интервала QTc (QTc – скорректированное значение 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.

При применении ранолазина достоверно снижаются частота развития приступов стенокардии в неделю и потребление нитроглицерина короткого действия в сравнении с плацебо, независимо от пола пациентов.

Во время лечения развитие толерантности к ранолазину не происходит. После резкого прекращения приема препарата частота развития приступов стенокардии не увеличивается.

Ранолазин имеет значимое преимущество по сравнению с плацебо в увеличении времени до возникновения приступа стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на 1 мм при приеме в дозе 500 – 1000 мг дважды в сутки. Препарат значительно улучшает переносимость физических нагрузок. Для ранолазина зафиксирована зависимость «доза-эффект»: при приеме более высокой дозы антиангинальный эффект был выше, чем при приеме более низкой дозы.

Воздействие на гемодинамику

У пациентов, получавших ранолазин в виде монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами, отмечено незначительное урежение ЧСС (< 2 ударов в минуту) и снижение систолического АД (< 3 мм рт.ст.).

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 (таких, как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). По данным клинических исследований ранолазин не влияет на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и частоту возникновения аритмии, сопровождающихся симптомами, у пациентов со стабильной стенокардией.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема ранолазина внутрь максимальная концентрация ранолазина в плазме (C_{max}), как правило, достигается через 2-6 часов. При приеме ранолазина 2 раза в сутки равновесная концентрация обычно достигается в течение 3 дней. Средняя абсолютная биодоступность ранолазина после приема препарата внутрь составляет 35-50 %, с высокой степенью индивидуальной вариабельности. При повышении дозы от 500 до

1000 мг 2 раза в сутки наблюдается 2,5-3 кратное увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») в равновесном состоянии.

У здоровых добровольцев $C_{\max}$ в равновесном состоянии составляет приблизительно 1770 нг/мл, в равновесном состоянии AUC_{0-12} в среднем составляет 13 700 нг х ч/мл после приема препарата по 500 мг 2 раза в день. 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 180л.

Биотрансформация

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 по 500 мг 2 раза в сутки у людей с недостаточной активностью изофермента CYP2D6, показатель AUC превышает аналогичную величину для людей с нормальной скоростью метаболизма на 62 %.

Аналогичная разница для дозы 1000 мг дважды в сутки составила 25 %.

Элиминация

В неизменном виде с мочой и калом выделяется 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 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) происходит повышение 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 с добровольцами с нормальной почечной функцией, показатель AUC ранолазина был в среднем в 1,7-2 раза выше. Была отмечена значительная

индивидуальная вариабельность величины AUC у добровольцев с почечной недостаточностью. AUC фармакологически активных метаболитов повышалась в 5 раз у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Длительность нахождения ранолазина в плазме крови увеличивается в 1,2 раза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) было обнаружено увеличение длительности нахождения ранолазина в плазме крови в 1,3-1,8 раз.

Оценка влияния диализа на фармакокинетику ранолазина не проводилась.

Печеночная недостаточность

Показатель AUC ранолазина не изменяется у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности, 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.

Пожилрой возраст

Клинически значимых изменений фармакокинетических параметров ранолазина в зависимости от возраста не наблюдалось.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Повидон (K30)

Гипромеллоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка (Инстакоат желтый (IC-U-6727)):

гипромеллоза

триацетин

тальк

титана диоксид (E171)

краситель железа оксид желтый (E 172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из ПВХ пленки и алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Микро Лабс Лимитед

31, Рейс Корс Рoad, Бангалор – 560 001, Индия

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании «Микро Лабс Лимитед»

Адрес: 117198, г. Москва, Ленинский проспект, д. 113/1, офис 314 Е

Тел./факс: (495) 937-27-70/71

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рэнезин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.