

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАНОКАРДУМ, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

РАНОКАРДУМ, 750 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ранолазин.

РАНОКАРДУМ, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг ранолазина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, краситель солнечный закат желтый (см. раздел 4.4).

РАНОКАРДУМ, 750 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 750 мг ранолазина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, краситель солнечный закат желтый (см. раздел 4.4).

РАНОКАРДУМ, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, краситель солнечный закат желтый (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

РАНОКАРДУМ, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки капсуловидной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета.

РАНОКАРДУМ, 750 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки капсуловидной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) не предназначена для разделения таблетки.

РАНОКАРДУМ, 1000 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки капсуловидной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) не предназначена для разделения таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат РАНОКАРДУМ показан к применению у взрослых.

Стабильная стенокардия.

Препарат РАНОКАРДУМ 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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная начальная доза препарата РАНОКАРДУМ 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 ранолазина составляет 2000 мг.

При появлении нежелательных реакций, вызванных приемом препарата РАНОКАРДУМ (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 750 мг. При сохранении симптомов необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено.

Одновременное применение с ингибиторами изофермента СYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp)

Пациентам, принимающим умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4 (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 РАНОКАРДУМ с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5.).

Особые группы пациентов

Лица 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 почечной недостаточностью

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 РАНОКАРДУМ противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. раздел 4.3. и 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 РАНОКАРДУМ 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 ХСН 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 препарата РАНОКАРДУМ у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Таблетки препарата РАНОКАРДУМ 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ранолазину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- 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 (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;
- беременность (см. раздел 4.6.);
- период лактации (см. раздел 4.6.).

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 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 нежелательных реакций. При применении ранолазина у пациентов с несколькими из вышеперечисленных факторов 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 тщательная титрация дозы.

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.

Пожилой возраст (65 лет и старше)

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

Низкая масса тела

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 хронической сердечной недостаточностью средней или тяжелой степени (III–IV функциональные классы по классификации NYHA) следует проводить 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 мс до 7 мс для диапазона концентраций в плазме крови, соответствующего дозе от 500 мг 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 QTс.

Недостаточная активность изофермента CYP2D6

Риск увеличения концентрации, а следовательно, и 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). 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 интенсивным статусом метаболизма изофермента CYP2D6 ранолазин должен применяться с осторожностью в случае, если у пациента имеется сочетание нескольких перечисленных выше факторов риска.

Одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4

Ранолазин не следует применять пациентам, получающим индукторы CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный [Hypericum perforatum]), поскольку ожидается, что это приведет к недостаточной эффективности.

Вспомогательные вещества

Препарат РАНОКАРДУМ содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

Препарат РАНОКАРДУМ содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эффекты других лекарственных средств на ранолазин

Ингибиторы изофермента CYP3A4 или Р-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 явления, зависящие от дозы (например, тошнота, головокружение). Одновременное применение кетоконазола в дозе 200 мг дважды 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 CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) противопоказано (см. раздел 4.3.). Также мощным ингибитором изофермента CYP3A4 является грейпфрутовый сок.

Дилтиазем (180–360 мг 1 раз в сутки), умеренный ингибитор CYP3A4, вызывает

дозозависимое повышение средних значений равновесной концентрации (C_{ss}) ранолозина в плазме крови в 1,5–2,4 раза. Для пациентов, получающих лечение дилтиаземом и другими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, флуконазол), рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы ранолозина. Может оказаться необходимым снижение дозы ранолозина (см. разделы 4.2. и 4.4.).

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

Индукторы активности изофермента CYP3A4

Рифампицин (600 мг 1 раз в сутки) снижает значения равновесной концентрации ранолозина приблизительно на 95%. Не следует начинать лечение ранолозином во время применения индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]) (см. раздел 4.4.).

Ингибиторы изофермента CYP2D6

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

Влияние ранолозина на другие лекарственные средства

Ранолозин 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 ранолозина 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 ранолозин может увеличивать концентрации указанных препаратов в плазме крови.

Имеющиеся данные позволяют предполагать, что ранолозин является слабым ингибитором CYP2D6. Применение ранолозина в дозе 750 мг дважды в сутки увеличивает концентрацию метопролола в плазме в 1,8 раз. Поэтому при одновременном применении с ранолозином может иметь место усиление действия метопролола или других субстратов CYP2D6 (например, пропafenона и флекаинида или в меньшей степени трициклических антидепрессантов и нейролептиков), вследствие чего может потребоваться снижение дозы этих лекарственных препаратов.

Потенциал ингибирования CYP2B6 не установлен. В случае сопутствующего применения с субстратами CYP2B6 (например, бупропион, эфавиренц, 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 мониторинг уровня дигоксина в начале и по окончании терапии ранолазином.

Симвастатин

Метаболизм и клиренс симвастатина в высокой степени зависят от CYP3A4. При применении ранолазина в дозе 1000 мг дважды 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 ранолазина 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 ранолазина может потребоваться ограничение дозы аторвастатина и осуществление надлежащего клинического наблюдения.

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

Такролимус, циклоспорин, сиролимус, эверолимус

У пациентов, принимавших такролимус (субстрат изофермента CYP3A4), отмечалось увеличение его концентрации в плазме крови после приема ранолазина. При назначении ранолазина 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 ранолазином в дозе 500 мг и 1000 мг два раза в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа концентрация метформина в плазме крови увеличивалась соответственно в 1,4 и в 1,8 раз. Концентрация других субстратов OCT 2, включая, но не ограничиваясь такими субстратами как пиндолол и варениклин, может изменяться аналогичным образом.

Существует теоретический риск того, что при одновременном применении ранолазина и других препаратов, удлиняющих интервал QTc, может возникнуть фармакодинамическое взаимодействие и повысится риск развития желудочковых аритмий. К таким препаратам относятся определенные антигистаминные препараты (например, терфенадин, астемизол, мизоластин), определенные антиаритмические препараты (например, хинидин, дизопирамид, прокаинамид), эритромицин и трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, доксефин, 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. Ранолазин не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости (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. Ранолазин не следует принимать женщинам в период грудного вскармливания (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 скорости 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 недель применения.

Резюме нежелательных реакций

Нижеперечисленные нежелательные реакции, для которых была признана возможная связь с применением ранолазина, представлены в соответствии с системно-органной классификацией и с абсолютными значениями частоты. Частоту возникновения нежелательных реакций определяли как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: снижение аппетита, анорексия, дегидратация.

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, нарушения координации

движений, нарушения походки, паросмия.

Частота неизвестна: миоклонус.

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 сосудов

Нечасто: «приливы» крови к лицу, артериальная гипотензия.

Редко: похолодание конечностей, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка, кашель, носовое кровотечение.

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 мышечной, костной 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 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, удлинение скорректированного интервала QTc, тромбоцитоз и лейкоцитоз, уменьшение массы тела.

Редко: повышение активности «печеночных» ферментов.

Описание отдельных нежелательных реакций

Профиль нежелательных реакций в целом сходен с профилем, полученным в исследовании MERLIN-TIMI 36. В этом долгосрочном исследовании также сообщалось о возникновении острой почечной недостаточности с частотой менее 1% у пациентов, получавших плацебо и ранолазин. Оценки, проведенные в отношении пациентов, которые могут быть отнесены к группе повышенного риска возникновения нежелательных реакций при терапии прочими лекарственными средствами, предназначенными для лечения стенокардии, т. е. пациентов с диабетом, сердечной недостаточностью классов I и II или обструктивными заболеваниями дыхательных путей, подтвердили, что эти состояния не были связаны с клинически значимым увеличением частоты возникновения нежелательных реакций.

Увеличение частоты возникновения нежелательных реакций наблюдалось у пациентов, принимавших ранолазин в исследовании RIVER-PCI (см. раздел 5.1). В данном исследовании пациенты с неполной реваскуляризацией после чрескожного вмешательства на коронарных сосудах (PCI) получали до 1000 мг ранолазина два раза в сутки или плацебо в течение приблизительно 70-ти недель. В этом исследовании высокая частота сообщений о застойной сердечной недостаточности наблюдалась в группе, принимавшей ранолазин (2,2% по сравнению с 1,0% в группе, принимавшей плацебо).

Транзиторные ишемические атаки случались чаще у пациентов, принимавших 1000 мг ранолазина два раза в сутки, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (1,0% по сравнению с 0,2% соответственно), однако частота возникновения инсульта не различалась между этими терапевтическими группами (1,7% в группе, принимавшей ранолазин по сравнению с 1,5% в группе, принимавшей плацебо).

Пожилый возраст, почечная недостаточность и низкая масса тела

В целом, нежелательные явления возникали чаще среди пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью, однако типы нежелательных явлений в этих подгруппах были сходными с наблюдаемыми в общей популяции. Из наиболее часто описываемых событий, следующие события встречались при применении ранолазина (плацебо-контролируемые частоты) чаще у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет), чем у пациентов более молодого возраста (< 75 лет): запор (8% и 5%), тошнота (6% и 3%), артериальная гипотензия (5% и 1%), рвота (4% и 1%). 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 нежелательных явлений (с указанием плацебо-скорректированных частот) относятся: запор (8% и 4%), чувство оглушенности (7% и 5%), тошнота (4% и 2%). Как правило, тип и частота нежелательных явлений, отмечаемых у пациентов с низкой массой тела (менее 60 кг) были сходными с аналогичными эффектами у пациентов с более высокой массой тела (более 60 кг), однако плацебо-скорректированные значения частоты следующих частых явлений были выше у пациентов с низкой массой тела: тошнота (14% и 2%), рвота (6% и 1%), артериальная гипотензия (4% и 2%).

Изменение лабораторных показателей

У здоровых людей и пациентов, получавших лечение ранолазином, отмечалось небольшое, не имеющее клинической значимости, обратимое повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Это не было связано с почечной токсичностью. Исследования почечной функции у здоровых добровольцев показало снижение клиренса креатинина при отсутствии изменений скорости клубочковой фильтрации, согласующееся с торможением почечной канальцевой секреции креатинина.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

Симптоматическое и поддерживающее лечение. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача. Полное выведение препарата с помощью гемодиализа маловероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; другие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01EB18

Механизм действия

Ранолазин – действующее вещество препарата РАНОКАРДУМ. 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.

Фармакодинамические эффекты

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 зависящие 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 также 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 атиенололом 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 мг 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 х 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.

Биотрансформация

Ранолазин подвергается быстрому и практически полному метаболизму. 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%.

Элиминация

В неизменном 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

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.

Лица пожилого возраста

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.

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.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Метакриловой кислоты сополимер
Целлюлоза микрокристаллическая (PH 101)
Гипромеллоза
Натрия гидроксид
Магния стеарат

Оболочка

Макрогол
Опадрай 04B530005 оранжевый, *содержащий в составе:*
Гипромеллозу
Титана диоксид (E171)
Макрогол
Тальк
Краситель солнечный закат желтый (E110)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из фольги алюминиевой и поливинилиденхлорида (ПВДХ).

По 3, 6 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Аргументум»

121471, г. Москва, Можайское шоссе, дом 29, этаж 1, помещение VI, комната 39, офис 62

Тел: +7 (499) 110-09-12

Адрес электронной почты: info@argumentum-ag.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора» (АНО ННЦФ)

Юридический адрес: Российская Федерация, г. Москва, территория Сколково
Инновационного Центра, бульвар Большой, дом 42, стр. 1, пом. 103, ком. 13

Фактический адрес: Российская Федерация, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис
923

Телефон: 8 800 777-86-04

E-mail: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата РАНОКАРДУМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.