

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАНОЗИН®

(RANOZIN)

Склад:

діюча речовина: ранолазин;

1 таблетка містить ранолазину 375 мг або 500 мг, або 750 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, сополімер метакрилової кислоти – етилакрилат (1:1), гіпромелоза, натрію гідроксид, магнію стеарат;

покриття для таблетки 375 мг: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, FD&C Blue No. 2 (індигокармін алюмінієвий лак (E 132), заліза оксид червоний (E 172), віск карнаубський;

покриття для таблетки 500 мг: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172), віск карнаубський;

покриття для таблетки 750 мг: спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, FD&C Blue No. 1 (синій блискучий (E 133)), FD&C Yellow No. 5 (тартразин (E 102)), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 375 мг: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, світло-блакитного кольору з гравіюванням «375» з одного боку і гладкі з іншого боку;

таблетки по 500 мг: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору з гравіюванням «500» з одного боку і гладкі з іншого боку; допускається наявність краплень;

таблетки по 750 мг: таблетки довгастої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світло-зеленого кольору з гравіюванням «750» з одного боку і гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Інші кардіологічні засоби. Ранолазин. Код АТХ C01E B18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Механізм дії ранолазину значною мірою залишається невідомим. Ранолазин може чинити деяку антиангінальну дію шляхом пригнічення пізнього потоку іонів натрію у клітини міокарда. Це знижує внутрішньоклітинне накопичення натрію і, відповідно, зменшує надлишок внутрішньоклітинних іонів кальцію. Ранолазин за рахунок зниження пізнього потоку іонів натрію зменшує внутрішньоклітинний іонний дисбаланс при ішемії. Це зниження надлишку внутрішньоклітинного кальцію сприятиме розслабленню міокарда і, таким чином, буде знижувати діастолічне напруження лівого шлуночка. Клінічні докази гальмування пізнього натрієвого потоку ранолазином проявлялися значним скороченням інтервалу QTс та покращенням діастолічної релаксації, що було виявлено під час відкритого дослідження за участю 5 пацієнтів зі синдромом подовженого інтервалу QT (пацієнти зі синдромом LQT3, у яких є мутація гена SCN5A ΔKPQ). Ці ефекти препарату не залежать від зміни частоти серцевих скорочень, артеріального тиску або від розширення кровоносних судин.

Фармакодинамічна дія

Вплив на гемодинаміку

Проведені клінічні дослідження засвідчили, що у хворих, які застосовували ранолазин окремо або в поєднанні з іншими антиангінальними лікарськими засобами, спостерігалось зменшення середньої частоти серцевих скорочень (< 2 ударів/хв) та середнього систолічного артеріального тиску (< 3 мм рт. ст.).

Ефекти, що виявляються при електрокардіографії (ЕКГ)

У хворих, які застосовували ранолазин, спостерігалось подовження інтервалу QTс, що залежало від дози та концентрації в плазмі крові (приблизно 6 мс при застосуванні 1000 мг 2 рази на добу), зниження амплітуди зубця Т та, у деяких випадках, двогорбі зубці Т. Вважається, що цей вплив ранолазину на характеристики ЕКГ є результатом пригнічення швидкого ректифікаційного калієвого потоку, що подовжує шлуночковий потенціал дії, а також пригнічення пізнього натрієвого потоку, що скорочує шлуночковий потенціал дії. Популяційний аналіз об'єднаних даних, отриманих у 1308 пацієнтів і здорових добровольців, показав середнє подовження QTс щодо базового рівня на 2,4 мс на 1000 нг/мл ранолазину в плазмі крові. Це значення відповідає даним, отриманим у процесі опорних клінічних досліджень, згідно з якими середні зміни QTсF порівняно з початковим рівнем (корекція за формулою Фрідерічія) після застосування дози 500 мг та 750 мг 2 рази на добу складали відповідно 1,9 мс і 4,9 мс. Нахил прямої був вищим у пацієнтів із клінічно значущим порушенням функції печінки.

За результатами великого дослідження (MERLIN-TIMI 36), проведеного за участю 6560 пацієнтів із ГКС (нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST), не було виявлено відмінностей між ранолазином та плацебо щодо ризику смертності з усіх причин (відносний ризик при застосуванні ранолазину порівняно з плацебо становив 0,99), раптової серцевої смерті (відносний ризик при застосуванні ранолазину порівняно з плацебо становив 0,87) або частоти виникнення зареєстрованих симптоматичних аритмій (3,0 % проти 3,1 %).

У дослідженні MERLIN-TIMI 36 у 3162 пацієнтів, які застосовували ранолазин у рамках 7-денного Холтерівського спостереження, не було зафіксовано жодних проаритмічних ефектів. У пацієнтів, які отримували ранолазин, була зафіксована значущо менша частота виникнення

аритмій порівняно з тими, хто отримував плацебо (80 % проти 87 %), включаючи шлуночкову тахікардію ≥ 8 ударів (5 % проти 8 %).

Клінічна ефективність і безпека

Клінічні дослідження продемонстрували ефективність і безпеку ранолазину при застосуванні його як монотерапії при хронічній стенокардії, а також при застосуванні у разі отримання недостатньої клінічної відповіді на терапію іншими лікарськими засобами, що призначені для лікування стенокардії.

Під час ключового дослідження CARISA ранолазин додавали до терапії атенололом у дозі 50 мг 1 раз на добу або амлодипіном у дозі 5 мг 1 раз на добу, або дилтіаземом у дозі 180 мг 1 раз на добу. 823 пацієнти (23 % жінок) були рандомізовані у групи, які отримували протягом 12 тижнів ранолазин по 750 мг 2 рази на добу, по 1000 мг 2 рази на добу або плацебо. Ранолазин показав ефективність, що перевищувала ефективність плацебо, щодо подовження часу переносимих фізичних навантажень протягом 12 тижнів при застосуванні в обох досліджуваних дозах, що використовувалися як додаткова терапія. Проте не було зафіксовано різниці у тривалості переносимих фізичних навантажень між двома дозуваннями (24 секунди порівняно з плацебо; $p \leq 0,03$).

При застосуванні ранолазину значно зменшилась кількість нападів стенокардії протягом тижня та потреба в застосуванні нітрогліцерину короткої дії порівняно з такими при прийомі плацебо. Толерантність до ранолазину під час лікування не розвинулась та не було зафіксовано підвищення частоти нападів стенокардії після раптового припинення застосування лікарського засобу. Покращення щодо тривалості переносимих навантажень у жінок становило приблизно 33 % від показника, який спостерігався у чоловіків, при застосуванні дози 1000 мг 2 рази на добу. Проте і у чоловіків, і у жінок спостерігалось однакове зниження частоти нападів стенокардії та застосування нітрогліцерину. З огляду на залежність побічних ефектів від дози та на подібну ефективність при призначенні доз 750 мг та 1000 мг 2 рази на добу, рекомендована максимальна доза становить 750 мг 2 рази на добу.

Під час другого дослідження ERICA ранолазин було додано до лікування амлодипіном у дозі 10 мг 1 раз на добу (максимальна рекомендована доза). 565 пацієнтів були рандомізовані у групи, які застосовували ранолазин у початковій дозі 500 мг 2 рази на добу чи плацебо протягом 1 тижня, а потім – у дозі 1000 мг 2 рази на добу або плацебо протягом 6 тижнів додатково до одночасного лікування амлодипіном у дозі 10 мг 1 раз на добу. Крім того, 45 % досліджуваної популяції також приймали нітрати тривалої дії. При застосуванні ранолазину було досягнуто значуще зниження кількості нападів стенокардії на тиждень ($p = 0,028$) та потреби в застосуванні нітрогліцерину короткої дії ($p = 0,014$) порівняно з такими при прийомі плацебо. Як середня кількість нападів стенокардії, так і кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину зменшилась орієнтовно на 1 одиницю в тиждень.

У дослідженні MARISA – основному дослідженні, присвяченому визначенню оптимальної дози, – ранолазин застосовували як монотерапію. 191 пацієнт був рандомізований у групи, які отримували ранолазин у дозі 500 мг 2 рази на добу, 1000 мг 2 рази на добу, 1500 мг 2 рази на добу і плацебо: кожен із лікарських засобів протягом 1 тижня за перехресною схемою. Ранолазин продемонстрував значущу перевагу порівняно з плацебо щодо подовження часу переносимих фізичних навантажень, часу до нападу стенокардії та часу до появи депресії сегмента ST на 1 мм для всіх досліджуваних доз; було зафіксовано залежність «доза-ефект». Порівняно зі застосуванням плацебо збільшення тривалості фізичних навантажень було статистично значущим у разі застосування ранолазину в усіх трьох дозах і становило від 24 секунд при дозі 500 мг 2 рази на добу до 46 секунд при дозі 1500 мг 2 рази на добу,

демонструючи дозозалежний ефект. У цьому дослідженні тривалість фізичних навантажень була найбільшою в групі прийому дози 1500 мг, однак при цьому спостерігалось непропорційне посилення побічних реакцій. Тому доза 1500 мг 2 рази на добу була виключена з подальшого дослідження.

За результатами великого дослідження з жорсткими кінцевими точками (MERLIN-TIMI 36), проведеного за участю 6560 пацієнтів із ГКС (нестабільна стенокардія/інфаркт міокарда без підйому сегмента ST), не було виявлено відмінностей між ранолозином та плацебо щодо ризику смертності з усіх причин (співвідношення ризику при застосуванні ранолозину до ризику при застосуванні плацебо становило 0,99), раптової смерті у зв'язку зі серцевими захворюваннями (співвідношення ризику при застосуванні ранолозину до ризику при застосуванні плацебо становило 0,87) або частоти виникнення аритмій, симптоми яких були задокументовані (3,0 % проти 3,1 %) при додаванні до стандартної медикаментозної терапії (включаючи бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, антиагреганти, лікарські засоби для зниження рівня ліпідів та інгібітори АПФ). Приблизно у половини пацієнтів у дослідженні MERLIN-TIMI 36 була стенокардія в анамнезі. Результати показують, що тривалість переносимих фізичних навантажень збільшилася на 31 секунду у пацієнтів, які застосовували ранолозин, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p = 0,002$). Сіетлський опитувальник для хворих на стенокардію показав значущий вплив ранолозину на деякі параметри, включаючи частоту нападів стенокардії ($p < 0,001$), порівняно з плацебо.

У контрольовані клінічні дослідження була включена лише невелика група пацієнтів, які не належать до європеїдної раси, тому висновки щодо ефективності та безпеки застосування лікарського засобу для цієї групи пацієнтів не можуть бути зроблені.

У фазі 3 подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження (RIVER-PCI), орієнтованого на досягнення кінцевих точок, за участю 2604 пацієнтів віком ≥ 18 років, які мали в анамнезі хронічну стенокардію та неповну реваскуляризацію після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), доза була підвищена до 1000 мг 2 рази на добу. У первинній складовій кінцевій точці (час до перших ознак реваскуляризації під впливом ішемії чи госпіталізації, що пов'язана з ішемією, яка не супроводжувалась реваскуляризацією) не було виявлено статистично значущої різниці між групою, яка приймала ранолозин (26,2 %), та групою, яка приймала плацебо (28,3 %), співвідношення ризику 0,95, 95 % ДІ 0,82-1,10, $p = 0,48$. Ризик летальності з усіх причин, смерті через серцево-судинні захворювання, виникнення тяжких небажаних серцево-судинних явищ (MACE), госпіталізації з причини серцевої недостатності був схожим у всіх групах; однак тяжкі небажані серцево-судинні явища частіше спостерігалися у пацієнтів віком ≥ 75 років, які отримували ранолозин, порівняно з пацієнтами групи плацебо (17,0 % проти 11,3 % відповідно). Також спостерігалось значне збільшення смертності з усіх причин у пацієнтів віком ≥ 75 років (9,2 % проти 5,1 %, $p = 0,074$).

Фармакокінетика.

Після перорального застосування ранолозину максимальна концентрація ($C_{\max}$) ранолозину в плазмі крові зазвичай спостерігається через 2-6 годин. При застосуванні 2 рази на добу рівноважний стан зазвичай досягається протягом 3 діб.

Всмоктування

Середня абсолютна біодоступність ранолозину після перорального застосування таблеток з негайним вивільненням становить 35-50 % з високим ступенем індивідуальної варіативності. Дія ранолозину посилюється залежно від дози. При підвищенні дози з 500 мг до 1000 мг 2 рази на добу спостерігається 2,5-3-разове підвищення площі під фармакокінетичною кривою

«концентрація-час» (AUC) у рівноважному стані. У фармакокінетичному дослідженні за участю здорових добровольців рівноважна концентрація $C_{\max}$ становила в середньому приблизно 1770 (SD 1040) нг/мл, у рівноважному стані AUC_{0-12} становила в середньому 13700 (SD 8290) нг × год/мл після застосування лікарського засобу по 500 мг 2 рази на добу. Вживання їжі не впливає на швидкість та повноту всмоктування ранолазину.

Розподіл

Приблизно 62 % ранолазину зв'язується з протеїнами плазми крові, переважно з альфа-1 кислим глікопротеїном і слабо – з альбуміном. Середній об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) становить приблизно 180 л.

Виведення

Ранолазин виводиться головним чином метаболічним шляхом. Менше 5 % дози виділяється зі сечею і калом у незміненому вигляді. Після перорального застосування одноразової дози 500 мг міченого радіоактивним вуглецем [^{14}C] ранолазину у здорових добровольців 73 % радіоактивності визначається в сечі та 25 % – у калі. Кліренс ранолазину залежить від дози і знижується при її підвищенні. Період напіввиведення становить приблизно 2-3 години після внутрішньовенного введення. Термінальний період напіввиведення у рівноважному стані після перорального застосування ранолазину становить приблизно 7 годин через обмежену швидкість абсорбції.

Біотрансформація

Ранолазин зазнає швидкої та масштабної метаболізації. У молодих здорових дорослих після одноразового перорального застосування 500 мг [^{14}C]-ранолазину приблизно 13 % радіоактивності виявляється у плазмі крові.

Велика кількість метаболітів була виявлена у плазмі крові людини (47 метаболітів), сечі (> 100 метаболітів) та калі (25 метаболітів). Було визначено 14 основних метаболічних шляхів, серед яких О-деметилування та N-деалкілування є найважливішими. Дослідження, проведені *in vitro* з використанням мікросом людської печінки, засвідчили, що ранолазин метаболізується головним чином CYP3A4, а також CYP2D6. При застосуванні 500 мг ранолазину 2 рази на добу у людей з недостатньою активністю CYP2D6 (повільні метаболізатори) показник AUC перевищує аналогічний у людей з нормальною активністю CYP2D6 (швидкі метаболізатори) на 62 %. Відповідна різниця для дози 1000 мг 2 рази на добу становила 25 %.

Особливі групи пацієнтів

Вплив різних факторів на фармакокінетику ранолазину було оцінено в популяційному фармакокінетичному дослідженні за участю 928 пацієнтів зі стенокардією та здорових добровольців.

Вплив статі

Стать не має ніякого клінічного впливу на фармакокінетичні параметри.

Пацієнти літнього віку

Вік не має ніякого клінічного впливу на фармакокінетичні параметри, однак у хворих літнього віку можливе посилення дії ранолазину через вікове зниження функції нирок.

Маса тіла

В осіб з масою тіла 40 кг вплив ранолазину приблизно в 1,4 раза більший, ніж у осіб з масою тіла 70 кг.

Застійна серцева недостатність (ЗСН)

ЗСН класів NYHA III-IV призводить до підвищення концентрації ранолазину в плазмі крові приблизно в 1,3 раза.

Ниркова недостатність

Проведені дослідження впливу функції нирок на фармакокінетику ранолазину засвідчили, що у хворих з легкою, помірною або тяжкою нирковою недостатністю показник AUC ранолазину був у середньому в 1,7-2 рази вищим, ніж в осіб з нормальною функцією нирок. Також була зафіксована значна індивідуальна варіативність величини AUC у досліджуваних осіб з нирковою недостатністю. AUC метаболітів підвищується при зниженні функції нирок. Показник AUC одного з фармакологічно активних метаболітів ранолазину у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю був підвищений у 5 разів.

Під час популяційного фармакокінетичного аналізу було виявлено посилення впливу ранолазину в 1,2 раза у хворих з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 40 мл/хв). У людей з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10-30 мл/хв) було виявлено посилення впливу ранолазину в 1,3-1,8 раза.

Вплив діалізу на фармакокінетику ранолазину не оцінювався.

Печінкова недостатність

Фармакокінетику ранолазину було оцінено у пацієнтів з печінковою недостатністю від легкого до середнього ступеня тяжкості. Дані щодо застосування ранолазину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю відсутні. У пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня тяжкості величина AUC ранолазину не змінювалась, а у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості величина AUC підвищувалась в 1,8 раза. У таких хворих було більш виражене збільшення інтервалу QT.

Діти

Фармакокінетичні параметри ранолазину у дітей (< 18 років) не вивчалися.

Доклінічні дані з безпеки

Побічні реакції на застосування ранолазину, що не спостерігались у клінічних дослідженнях, але виявлялись у тварин у вигляді дії, подібної до клінічного впливу: судоми та збільшення смертності у щурів і собак при концентрації ранолазину у плазмі крові, приблизно в 3 рази вищій, ніж запропонована максимальна клінічна доза.

Дослідження хронічної токсичності у щурів показали взаємозв'язок лікування зі змінами у

надниркових залозах при експозиції, що незначно перевищує аналогічний показник у клінічних пацієнтів. Цей ефект пов'язаний з підвищенням концентрації холестерину в плазмі крові. Аналогічних змін у людини не виявлено. У людини не зафіксовано жодного впливу на адренокортикальну вісь.

У довгострокових дослідженнях канцерогенності при дозах ранолазину до 50 мг/кг/добу (150 мг/м²/добу) у мишей та 150 мг/кг/добу (900 мг/м²/добу) у щурів не спостерігалось жодного значущого підвищення частоти виникнення пухлин будь-якого типу. Ці дози становлять 0,1 та 0,8 відповідно від максимальної рекомендованої дози для людини, що дорівнює 2 г на мг/м², і є максимально переносимими дозами для цих видів.

У самців і самок щурів пероральне введення ранолазину, що спричиняло підвищення показника AUC відповідно у 3,6 або в 6,6 раза порівняно з очікуваним у людей, не впливало на фертильність.

Дослідження ембріофетотоксичності проводили на щурах і кролях. При AUC ранолазину в плазмі крові самки, подібному до очікуваних рівнів у людини, жодного впливу на потомство у кролів не відзначалося. У щурів при рівні AUC у самки, що у 2 рази перевищував очікуваний рівень у людини, не було зафіксовано жодних наслідків для потомства, але коли експозиція у самки у 7,5 раза перевищувала показники, отримані у людей, спостерігалось зменшення маси плода та ослаблення процесу осифікації. Коли експозиція у годуючих самок в 1,3 раза перевищувала очікуваний рівень у людей, постнатальної смертності потомства не було зафіксовано, тоді як при 3-разовому перевищенні експозиції було зафіксовано постнатальну смертність і одночасно було доведено потрапляння ранолазину в молоко щурів. Жодних побічних реакцій у новонародженого потомства щурів не спостерігалось при рівнях експозиції, подібних до таких у людей.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Ранозин® застосовується окремо або в комплексній терапії для симптоматичного лікування стабільної стенокардії, насамперед у пацієнтів, у яких при застосуванні антиангінальних препаратів першої лінії (бета-блокатори та/або антагоністи кальцію) не було отримано належного ефекту або розвинулася непереносимість.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.
- Одночасне застосування потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, посаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).

- Одночасне застосування антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на ранолазин

Інгібітори CYP3A4 та P-гр

Ранолазин є субстратом цитохрому CYP3A4. Інгібітори CYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. З підвищенням його концентрації в плазмі крові може посилюватися прояв потенційних побічних реакцій, що залежать від дози (наприклад, нудота, запаморочення). Під час лікування ранолазином одночасне застосування кетоназолу в дозі 200 мг 2 рази на добу підвищує AUC ранолазину в 3-3,9 раза. Одночасне застосування ранолазину та потужних інгібіторів CYP3A4 (ітраконазол, кетоназол, вориконазол, посаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Також потужним інгібітором CYP3A4 є грейпфрутовий сік.

Дилтіазем (180-360 мг 1 раз на добу), помірний інгібітор CYP3A4, підвищує залежно від дози середні рівноважні концентрації ранолазину в 1,5-2,4 раза. Для пацієнтів, які застосовують дилтіазем та інші помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад, еритроміцин, флюконазол), рекомендується ретельний та обережний підбір дози лікарського засобу Ранозин®. Можливо, буде необхідно зниження дози лікарського засобу Ранозин® (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Ранолазин є субстратом P-гр. Інгібітори P-гр (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують рівень ранолазину в плазмі крові. Верапаміл (120 мг 3 рази на добу) підвищує рівноважну концентрацію ранолазину в плазмі крові в 2,2 раза. Для хворих, які застосовують інгібітори P-гр, рекомендується ретельне титрування дози лікарського засобу Ранозин®. Можливо, буде необхідно зниження дози лікарського засобу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Індуктори CYP3A4

Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) знижує значення рівноважних концентрацій ранолазину приблизно до 95 %. Не слід розпочинати застосування лікарського засобу Ранозин® під час застосування індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін, звіробій) (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP2D6

Ранолазин частково метаболізується CYP2D6, тому інгібітори цього ферменту можуть підвищувати концентрацію ранолазину в плазмі крові. Потужний інгібітор CYP2D6 пароксетин в дозі 20 мг 1 раз на добу підвищує середні рівноважні показники концентрації ранолазину в плазмі крові в середньому в 1,2 раза (при застосуванні ранолазину по 1000 мг 2 рази на добу). Корекція дози не потрібна. При дозі ранолазину 500 мг 2 рази на добу одночасне застосування потужного інгібітора CYP2D6 може призвести до підвищення показника AUC ранолазину приблизно на 62 %.

Вплив ранолазину на інші лікарські засоби

Ранолазин є інгібітором Р-гр, який має потужність дії від середнього до високого ступеня, та є слабким інгібітором CYP3A4, тому може підвищувати концентрацію субстратів Р-гр чи CYP3A4 у плазмі крові. Може також збільшуватися розподіл лікарських засобів, що транспортуються Р-гр.

При призначенні лікарського засобу Ранозин® може бути потрібна корекція дози деяких, особливо залежних субстратів CYP3A4 (наприклад, симвастатину, ловастатину), а також субстратів CYP3A4 з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, циклоспорину, такролімусу, сиролімусу, еверолімусу), оскільки лікарський засіб Ранозин® може підвищувати концентрацію вказаних лікарських засобів у плазмі крові.

Наявні дані свідчать, що ранолазин є слабким інгібітором CYP2D6. Застосування ранолазину по 750 мг 2 рази на добу підвищує концентрацію метопрололу в плазмі крові в 1,8 раза, тому при їх одночасному застосуванні може посилюватися дія метопрололу або інших субстратів CYP2D6 (наприклад, пропafenону та флекаїніду, меншою мірою це стосується трициклічних антидепресантів та нейролептиків), внаслідок чого може бути потрібним зниження дози цих препаратів.

Потенціал щодо пригнічення CYP2B6 не оцінювався. Під час застосування лікарського засобу Ранозин® одночасно зі субстратами CYP2B6 (наприклад, бупропіон, ефавіренц, циклофосфамід) рекомендується дотримуватися обережності.

Дигоксин

Є дані про підвищення концентрації дигоксину в плазмі крові у середньому в 1,5 раза при одночасному застосуванні з ранолaziном, тому необхідно проведення моніторингу рівня дигоксину на початку та при завершенні застосування лікарського засобу Ранозин®.

Симвастатин

Метаболізм та кліренс симвастатину значною мірою залежать від CYP3A4. Застосування ранолазину по 1000 мг 2 рази на добу підвищує концентрацію в плазмі крові лактону симвастатину та симвастатинової кислоти приблизно у 2 рази. Також у рамках постмаркетингового нагляду повідомлялося про випадки рабдоміолізу у пацієнтів, які приймали ранолазин і симвастатин. Для пацієнтів, які приймають лікарський засіб Ранозин® у будь-якій дозі, доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу.

Аторвастатин

Прийом ранолазину по 1000 мг 2 рази на добу підвищує C_{max} і AUC аторвастатину, який приймають в дозі 80 мг 1 раз на добу, в 1,4 і в 1,3 раза відповідно і змінює C_{max} і AUC метаболітів аторвастатину менш ніж на 35%. При прийомі лікарського засобу Ранозин® може бути потрібно обмеження дози аторвастатину і проведення належного клінічного спостереження.

При прийомі лікарського засобу Ранозин® може бути потрібно обмеження дози інших статинів, що метаболізуються CYP3A4 (ловастатин).

Такролімус, циклоспорин, сиролімус, еверолімус

Застосування ранолазину пацієнтам, які отримували такролімус (субстрат CYP3A4), призводило до підвищення концентрації останнього в плазмі крові. У разі призначення лікарського засобу

Ранозин® пацієнтам, які отримують такролімус, рекомендується контролювати концентрацію такролімусу в плазмі крові та в разі необхідності коригувати дозу такролімусу. Такий контроль також рекомендований при застосуванні інших субстратів CYP3A4 з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, циклоспорин, сиролімус, еверолімус).

Лікарські засоби, які транспортуються транспортувальником органічних катіонів-2 (ОСТ2) При застосуванні ранолазину в дозі 500 мг і 1000 мг 2 рази на добу пацієнтам із цукровим діабетом II типу концентрація одночасно застосованого метформіну (1000 мг 2 рази на добу) у плазмі крові підвищувалася відповідно в 1,4 і в 1,8 рази. Концентрації інших ОСТ2 субстратів, включаючи піндолол і вареніклін, можуть бути змінені в однаковій мірі.

Існує теоретичний ризик, що при одночасному лікуванні ранолазином та іншими препаратами, що подовжують інтервал QTс, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися можливий ризик шлуночкових аритмій. Наприклад, до таких препаратів належать деякі антигістамінні засоби (терфенадин, астемізол, мізоластин), деякі антиаритмічні засоби (зокрема хінідин, дизопірамід, прокаїнамід), еритроміцин та трициклічні антидепресанти (наприклад, іміпрамін, докsepін, амітриптилін).

Особливості застосування.

Слід бути обережним при призначенні або підвищенні дози ранолазину хворим, у яких можливе посилення його дії, при таких станах:

- одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 помірної сили дії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);
- одночасне застосування інгібіторів P-gp (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);
- печінкова недостатність легкого ступеня тяжкості (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»);
- ниркова недостатність легкого або середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»);
- пацієнти літнього віку (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»);
- пацієнти з низькою масою тіла (≤ 60 кг) (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»);
- ЗСН середнього або тяжкого ступеня тяжкості (класи NYHA III–IV) (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

У хворих, які мають кілька зазначених вище факторів, можна очікувати додаткового посилення дії. Можливе виникнення побічних реакцій, що залежать від дози. При застосуванні ранолазину у хворих з поєднанням кількох зазначених вище факторів повинен проводитися частий моніторинг побічних реакцій, а за необхідності дозу ранолазину слід знизити або припинити лікування.

Ризик посилення фармакологічної дії ранолазину, що призводить до збільшення частоти побічних реакцій у зазначених вище групах, підвищується у хворих з недостатньою активністю CYP2D6 (хворі зі сповільненим метаболізмом) порівняно з хворими з потужною активністю CYP2D6 (хворі з прискореним метаболізмом) (див. розділ «Фармакокінетика»). Вищезазначені застереження розроблені з урахуванням можливого ризику для хворих зі сповільненим метаболізмом CYP2D6 та мають враховуватися у випадку, коли статус метаболізму CYP2D6 невідомий. Для хворих з прискореним метаболізмом CYP2D6 такі застереження мають менше значення. Хворим, для яких визначений (наприклад, шляхом генотипування) або відомий інтенсивний статус метаболізму CYP2D6, лікарський засіб Ранозин® застосовувати з обережністю у разі наявності у пацієнта комбінації кількох зазначених вище факторів ризику.

Подовження інтервалу QT

Блокування I_{Kr} і подовження інтервалу QTс залежать від дози ранолазину. Популяційний аналіз об'єднаних даних, отриманих під час дослідження за участю пацієнтів та здорових добровольців, показав, що залежність подовження інтервалу QTс від концентрації лікарського засобу в плазмі крові може бути оцінено як 2,4 мс на 1000 нг/мл, що приблизно дорівнює підвищенню від 2 мс до 7 мс для діапазону показників концентрації ранолазину в плазмі крові при призначенні його в дозі від 500 мг до 1000 мг 2 рази на добу. Тому треба бути обережним при лікуванні хворих із синдромом вродженого подовження інтервалу QT в анамнезі або зі спадковим подовженням інтервалу QT в родинному анамнезі чи з відомим набутим подовженням інтервалу QT, а також хворих, які отримують лікування препаратами, що впливають на тривалість інтервалу QTс (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з лікарськими засобами

Одночасне застосування з індукторами CYP3A4 може призвести до зниження ефективності лікарського засобу. Лікарський засіб Ранозин® не слід застосовувати пацієнтам, які отримують лікування індукторами активності CYP3A4 (наприклад, рифампіцин, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін, звіробій) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ниркова недостатність

Функція нирок знижується з віком, тому важливо проводити регулярну перевірку функції нирок під час лікування ранолaziном (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Азобарвник E102 (таблетка по 750 мг): лікарський засіб містить азобарвник тартразин E 102, який може викликати алергічні реакції.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку пролонгованої дії, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані про застосування ранолазину вагітним обмежені. Дослідження на тваринах виявили ембріотоксичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Потенційний ризик для людини невідомий. Лікарський засіб Ранозин® не слід застосовувати під час вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає ранолазин у грудне молоко людини. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані досліджень на щурах свідчать про те, що ранолазин виділяється у грудне молоко (детальніше див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Не можна виключати ризик для дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Лікарський засіб Ранозин® не слід застосовувати жінкам у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили ніякого шкідливого впливу лікарського засобу на фертильність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Вплив ранолазину на фертильність у людини невідомий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу ранолазину на здатність керувати автотранспортом чи іншими механізмами не проводилися. Ранолазин може спричиняти запаморочення, розмитість зору, двоїння в очах, сплутаність свідомості, порушення координації та галюцинації (див. розділ «Побічні реакції»), що може негативно вплинути на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Ранозин® становить 375 мг 2 рази на добу. Через 2–4 тижні доза за необхідності може бути збільшена до 500 мг 2 рази на добу, залежно від реакції пацієнта додатково підвищена до рекомендованої максимальної дози 750 мг 2 рази на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо у хворого спостерігаються побічні явища, спричинені застосуванням лікарського засобу (наприклад, запаморочення, нудота, блювання), то доза лікарського засобу Ранозин® може бути знижена до 500 мг або 375 мг 2 рази на добу. Лікування припиняють, якщо побічні реакції не проходять після зниження дози.

Одночасне лікування інгібіторами СYP3A4 та інгібіторами P-gp

Ретельний підбір дози рекомендується пацієнтам, які отримують лікування помірними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, дилтіазем, флюконазол, еритроміцин) або інгібіторами P-gp (наприклад, верапаміл, циклоспорин) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ниркова недостатність

Хворим з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) рекомендується обережний підбір дози (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Лікарський засіб Ранозин® протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

Печінкова недостатність

Хворим на печінкову недостатність легкого ступеня тяжкості рекомендується ретельний та обережний підбір дози (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Лікарський засіб Ранозин® протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку

Підбір дози для пацієнтів літнього віку слід проводити з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»). У літньому віці дія ранолазину може посилитися через можливе вікове зниження функції нирок (див. розділ «Фармакокінетика»). У хворих літнього віку зафіксована підвищена частота виникнення побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Низька маса тіла

Частота виникнення побічних реакцій підвищена у пацієнтів із низькою масою тіла (≤ 60 кг). Підбір дози для пацієнтів із низькою масою тіла має проводитися з обережністю (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Застійна серцева недостатність (ЗСН)

Підбір дози повинен проводитися з обережністю для хворих із ЗСН середнього або тяжкого ступеня (класи NYHA III–IV) (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб Ранозин®, таблетки пролонгованої дії, слід ковтати цілими, не подрібнюючи, не ламаючи та не розжовуючи. Лікарський засіб можна приймати незалежно від вживання їжі.

Діти.

Безпека та ефективність ранолазину у дітей віком до 18 років не вивчалися.

Передозування.

При вивченні переносимості підвищення дози препарату, що застосовується перорально

хворим на стенокардію, частота виникнення запаморочення, нудоти та блювання збільшувалася залежно від дози. У дослідженнях впливу передозування при внутрішньовенному введенні у здорових добровольців, крім цих побічних реакцій, відмічалися диплопія, загальмованість та непритомність. У разі передозування за пацієнтом слід проводити ретельне спостереження; рекомендується симптоматична та підтримуюча терапія. Оскільки приблизно 62 % ранолазину зв'язується з протеїнами плазми крові, повне виведення в процесі гемодіалізу мало ймовірно.

Протягом постмаркетингового нагляду повідомлялося про навмисне передозування ранолaziном, який застосовували окремо або в комбінації з іншими препаратами, що мало летальний наслідок.

Побічні реакції.

Побічні реакції у пацієнтів, які застосовують ранолазин, зазвичай характеризуються легким або середнім ступенем вираженості та часто розвиваються протягом перших двох тижнів лікування. Дані про побічні реакції було отримано в рамках клінічних досліджень фази III, до яких було залучено 1030 пацієнтів із хронічною стенокардією, які отримували терапію ранолaziном.

Нижче наведено побічні реакції, пов'язані зі застосуванням препарату, за системами організму, класами органів та абсолютною частотою. Частоту визначали таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

З боку обміну речовин та харчування

Нечасто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація.

Рідко: гіпонатріємія.

З боку психіки

Нечасто: тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації.

Рідко: дезорієнтація.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, головний біль.

Нечасто: загальмованість, непритомність, гіпестезія, сонливість, тремор, постуральне запаморочення, парестезія.

Рідко: амнезія, помутніння свідомості, втрата свідомості, порушення координації, порушення ходи, паросмія.

Частота невідома: міоклонія.

З боку органів зору

Нечасто: розмитість зору, зорові розлади, диплопія.

З боку органів слуху та рівноваги

Нечасто: запаморочення, шум у вухах.

Рідко: зниження слуху.

З боку судинної системи

Нечасто: припливи, артеріальна гіпотензія.

Рідко: похолодіння кінцівок, ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи

Нечасто: задишка, кашель, носові кровотечі (епітаксис).

Рідко: відчуття стискання у горлі.

З боку травної системи

Часто: запор, блювання, нудота.

Нечасто: абдомінальний біль, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунковий дискомфорт.

Рідко: панкреатит, ерозивний дуоденіт, оральна гіпестезія.

З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини

Нечасто: свербіж, гіпергідроз.

Рідко: ангіонабряк, алергічний дерматит, кропив'янка, холодний піт, висипання.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Нечасто: дизурія, гематурія, хроматурія.

Рідко: гостра ниркова недостатність, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Рідко: еректильна дисфункція.

Системні порушення та реакції у місті введення

Часто: астенія.

Нечасто: втомлюваність, периферичні набряки.

Дані додаткових досліджень

Нечасто: підвищений рівень креатиніну в крові, підвищений рівень сечовини у крові, подовження коригованого інтервалу QT, підвищення кількості тромбоцитів або лейкоцитів, зменшення маси тіла.

Рідко: підвищення рівня ферментів печінки.

Профіль побічних реакцій у цілому схожий з профілем, отриманим під час дослідження MERLIN-TIMI 36. У цьому довгостроковому дослідженні повідомлялося також про виникнення гострої ниркової недостатності з частотою менше 1 % у пацієнтів, які отримували плацебо і ранолазин. Оцінювання, проведені щодо пацієнтів, які можуть бути віднесені до групи підвищеного ризику виникнення побічних реакцій при терапії іншими антиангіральними лікарськими засобами, наприклад пацієнтів із діабетом, серцевою недостатністю I та II класів або обструктивними захворюваннями дихальних шляхів, підтвердили, що ці стани не були пов'язані із клінічно значимим підвищенням частоти виникнення побічних реакцій.

Підвищення частоти виникнення побічних реакцій спостерігалось у пацієнтів, які застосовували ранолазин під час дослідження RIVER-PCI (див. розділ «Фармакодинаміка»). Під час цього дослідження пацієнти з неповною реваскуляризацією після черезшкірного коронарного втручання отримували до 1000 мг ранолазину 2 рази на добу чи плацебо протягом 70-ти тижнів. Під час цього дослідження частіше повідомлялось про застійну серцеву недостатність у групі, що застосовувала ранолазин (2,2 % порівняно з 1,0 % у групі плацебо).

Також транзиторні ішемічні атаки траплялися частіше у пацієнтів, які застосовували 1000 мг ранолазину 2 рази на добу, порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо (1,0 % порівняно з 0,2 % відповідно), однак частота виникнення інсульту не відрізнялась у цих терапевтичних груп (1,7 % у групі застосовування ранолазину, порівняно з 1,5 % у групі плацебо).

Літній вік, ниркова недостатність та низька маса тіла

У цілому, побічні реакції виникали частіше у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю, однак типи явищ у цих підгрупах були схожими з тими, що спостерігалися в загальній групі пацієнтів. У пацієнтів літнього віку (³ 75 років) порівняно з молодшими хворими (< 75 років) при застосуванні ранолазину (плацебо-скоригована частота) частіше зустрічалися такі побічні реакції, як запор (8 % і 5 %), нудота (6 % і 3 %), артеріальна гіпотензія (5 % і 1 %) і блювання (4 % і 1 %).

У хворих з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня (кліренс креатиніну ³ 30-80 мл/хв) порівняно з хворими з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв) з урахуванням плацебо-скоригованої частоти при застосуванні препарату частіше виникали запор (8 % і 4 %), запаморочення (7 % і 5 %) та нудота (4 % і 2 %).

Зазвичай тип та частота побічних реакцій, що спостерігалися у хворих з низькою масою тіла (≤ 60 кг), були схожі з подібними реакціями у хворих з більш високою масою тіла (> 60 кг), однак у хворих з низькою масою тіла плацебо-скоригована частота була вищою для таких розповсюджених явищ, як нудота (14 % та 2 %), блювання (6 % та 1 %) та артеріальна гіпотензія (4 % та 2 %).

Лабораторні показники

У здорових добровольців та у хворих, які застосовували ранолазин, було зафіксовано незначне оборотне підвищення рівня креатиніну сироватки крові, що не має клінічної значущості. З цим

явищем не була пов'язана ниркова недостатність. Дослідження функції нирок у здорових добровольців показало зниження кліренсу креатиніну при відсутності змін швидкості клубочкової фільтрації, що погоджується з гальмуванням ниркової канальцевої секреції креатиніну.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.