

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАНЕКСА® 500/РАНЕКСА® 1000

(RANEXA® 500/RANEXA® 1000)

Склад:

діюча речовина: ranolazine;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1), гіпромелоза, магнію стеарат, натрію гідроксид, поліетиленгліколь 3350, спирт полівініловий частково гідролізований, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), віск карнаубський;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 1000 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1), гіпромелоза, магнію стеарат, натрію гідроксид, гліцерину триацетат, лактози моногідрат, поліетиленгліколь 3350, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

- *таблетки по 500 мг:* світло-оранжеві, вкриті плівковою оболонкою, опуклі з обох боків таблетки овальної форми, з тисненням «500» з одного боку, інший бік гладкий;
- *таблетки по 1000 мг:* блідо-жовті, вкриті плівковою оболонкою, опуклі з обох боків таблетки овальної форми, з тисненням «1000» з одного боку, інший бік гладкий.

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 буде сприяти розслабленню міокарда і, таким чином, знижувати діастолічне напруження лівого шлуночка. Клінічні докази гальмування пізнього натрієвого потоку ранолазином проявлялися значним скороченням інтервалу QTc та покращенням діастолічної релаксації, що було виявлено під час відкритого дослідження за участю 5 пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT (пацієнти із 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 препарат Ранекса[®], спостерігалось подовження інтервалу QTc, 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 QTc відносно базового рівня на 2,4 мс на 1000 нг/мл ранолазину в плазмі. Це значення відповідає даним, отриманим у ході опорних клінічних досліджень, згідно з якими середні зміни QTcF порівняно з початковим рівнем (корекція за формулою Фрідерічія) після застосування дози 500 та 750 мг двічі на добу складали відповідно 1,9 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 S-T), не було виявлено відмінностей між лікарським засобом Ранекса[®] та плацебо стосовно 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 отримували лікування лікарським засобом Ранекса[®] в рамках 7-денного Холтерівського спостереження, не було зафіксовано жодних проаритмічних ефектів. У пацієнтів, які отримували лікарський засіб Ранекса[®], була відмічена 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 лікарського засобу Ранекса® 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 лікарський засіб Ранекса® 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 лікарський засіб Ранекса® по 750 мг двічі на добу, по 1000 мг двічі на добу або плацебо. Лікарський засіб Ранекса® 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 відмічено різниці у тривалості переносимих фізичних навантажень між двома дозуваннями (24 секунди порівняно з плацебо; $p = 0,03$).

При застосуванні лікарського засобу Ранекса® 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 відмічено підвищення частоти нападів стенокардії після різкого припинення застосування лікарського засобу. Покращення щодо тривалості переносимих навантажень у жінок становило близько 33 % від показника, який спостерігався у чоловіків, при застосуванні дози 1000 мг двічі 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 та 1000 мг двічі на добу, рекомендована максимальна доза становить 750 мг двічі на добу.

Під час другого дослідження ERICA лікарський засіб Ранекса® було додано до лікування амлодипіном у дозі 10 мг 1 раз на добу (максимальна рекомендована доза). 565 пацієнтів були рандомізовані у групи, які застосовували лікарський засіб Ранекса® у початковій дозі 500 мг двічі на добу чи плацебо протягом 1 тижня, а потім – у дозі 1000 мг двічі на добу або плацебо протягом 6 тижнів на додаток до одночасного лікування амлодипіном у дозі 10 мг 1 раз на добу. Крім того, 45 % досліджуваної популяції також приймали нітрати тривалої дії. При застосуванні лікарського засобу Ранекса® 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.

В дослідженні MARISA – основному дослідженні, присвяченому визначенню оптимальної дози, – ранолазин застосовували як монотерапію. 191 пацієнт був рандомізований у групи, які отримували лікарський засіб Ранекса® у дозі 500 мг двічі на добу, 1000 мг двічі на добу, 1500 мг двічі на добу і плацебо: кожен із лікарських засобів протягом 1 тижня за перехресною схемою. Лікарський засіб Ранекса® продемонстрував значущу перевагу порівняно з плацебо стосовно 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 із 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 двічі на добу до 46 секунд при дозі 1500 мг двічі 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 двічі на добу була виключена з подальшого дослідження.

За результатами великого дослідження з жорсткими кінцевими точками (MERLIN-TIMI 36), проведеного за участю 6560 пацієнтів з ГКС (нестабільна стенокардія/ інфаркт міокарда без підйому сегмента S-T), не було виявлено відмінностей між лікарським засобом Ранекса® та плацебо стосовно ризику смертності з усіх причин (співвідношення ризику при застосуванні ранолазину до ризику при застосуванні плацебо становило 0,99), раптової смерті у зв'язку із серцевими захворюваннями (співвідношення ризику при застосуванні ранолазину 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 ранолазин, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p = 0,002$). Сіетлський опитувальник для хворих на стенокардію показав значущий вплив ранолазину 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 подвійно 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 двічі 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 ранолазин (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 ранолазин, порівняно з пацієнтами групи плацебо (17,0 % проти 11,3 % відповідно); окрім цього, спостерігалось значне збільшення смертності з усіх причин у пацієнтів віком ≥ 75 років (9,2 % проти 5,1 %, $p = 0,074$).

Фармакокінетика.

Після перорального застосування Ранекса® максимальна концентрація (C_{max}) ранолазину в плазмі крові, як правило, спостерігається через 2–6 годин. При застосуванні 2 рази на добу рівноважний стан, як правило, досягається протягом 3 діб.

Всмоктування.

Середня абсолютна біодоступність ранолазину після перорального застосування таблеток з негайним вивільненням становить 35–50 % з високим ступенем індивідуальної варіативності. Дія лікарського засобу Ранекса® посилюється залежно від дози. При підвищенні дози з 500 до 1000 мг два рази на добу спостерігається 2,5–3-разове підвищення 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 двічі на добу. Прийом 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 із 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.

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 двічі 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 осіб.

Вплив статі.

Стать не має ніякого клінічного впливу на фармакокінетичні параметри.

Пацієнти літнього віку.

Лише один 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 ниркової функції 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 відмічена 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 відмічено 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 рівні експозиції (AUC) ранолазину в плазмі крові самки, подібному до очікуваних рівнів у людини, жодного впливу на потомство у кролів не відзначалося. У щурів при рівні експозиції (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.

Лікування стабільної стенокардії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату, що перелічені у розділі «Склад».
- Тяжкі ниркові порушення (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).
- Одночасне застосування потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування антиаритмічних засобів класу Іа (наприклад хінідин) або класу ІІІ (наприклад дофетилід, соталол), крім аміодарону.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на ранолазин.

Інгібітори CYP3A4 чи P-гр.

Ранолазин є субстратом цитохрому CYP3A4. Інгібітори CYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі. З підвищенням його концентрації в плазмі може посилюватися прояв потенційних побічних реакцій, що залежать від дози (наприклад нудота, запаморочення). Під час лікування ранолaziном одночасне застосування кетоконазолу в дозі 200 мг двічі на добу підвищує AUC ранолазину в 3–3,9 раза. Одночасне призначення ранолазину та потужних інгібіторів CYP3A4 (таких як ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, 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 CYP3A4 (наприклад еритроміцин, флюконазол), рекомендується ретельний та обережний підбір дози препарату Ранекса®. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату Ранекса® (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Ранолазин є субстратом P-гр. Інгібітори P-гр (наприклад циклоспорин, верапаміл) підвищують рівень ранолазину в плазмі. Верапаміл (120 мг тричі на добу) підвищує рівноважні концентрації ранолазину в плазмі в 2,2 раза. Для хворих, які застосовують інгібітори P-гр, рекомендується ретельне титрування дози препарату Ранекса®. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Індуктори CYP3A4.

Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу) знижує значення рівноважних концентрацій ранолазину приблизно до 95 %. Не слід розпочинати лікування препаратом Ранекса® 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. Потужний інгібітор CYP2D6 пароксетин в дозі 20 мг 1 раз на добу підвищує середні рівноважні показники концентрації ранолазину в плазмі 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 інгібітору 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, і тому може підвищувати концентрації субстратів Р-гр чи CYP3A4 у плазмі. Може також збільшуватися розподіл лікарських засобів, що транспортуються Р-гр.

При призначенні лікарського засобу Ранекса® 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 Ранекса® може підвищувати концентрації вказаних лікарських засобів у плазмі.

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

Потенціал стосовно пригнічення CYP2B6 не оцінювався. Під час застосування Ранекси® одночасно із субстратами CYP2B6 (наприклад бупропіон, ефавіренц, циклофосфамід) рекомендується дотримуватися обережності.

Дигоксин.

Є дані про підвищення концентрації дигоксину в плазмі у середньому в 1,5 раза при одночасному застосуванні з препаратом Ранекса®, тому необхідно проведення моніторингу рівня дигоксину на початку та при завершенні застосування препарату Ранекса®.

Симвастатин.

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

Аторвастатин.

Прийом препарату Ранекса® по 1000 мг двічі на добу підвищує C_{max} і AUC аторвастатину, який приймають в дозі 80 мг один 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 препарату Ранекса® може бути потрібно обмеження дози аторвастатину і проведення належного клінічного спостереження.

При прийомі препарату Ранекса® 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 концентрацій останнього в плазмі. У разі призначення препарату Ранекса®

пацієнтам, які отримують такролімус, рекомендується контролювати концентрації такролімусу в плазмі і 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 препарату Ранекса® в дозі 500 мг і 1000 мг два рази на добу пацієнтам із цукровим діабетом II типу концентрація одночасно застосованого метформіну (1000 мг два рази на добу) у плазмі підвищувалася відповідно в 1,4 і в 1,8 раза. 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 (такі як 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 «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування інгібіторів P-gp (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- печінкова недостатність легкого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»);
- ниркова недостатність легкої або середньої тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»);
- пацієнти літнього віку (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»);
- пацієнти з низькою масою (≤ 60 кг) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»);
- ЗСН середнього або важкого ступеня тяжкості (класи NYHA III–IV) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

У хворих, які мають кілька зазначених вище факторів, можна очікувати додаткового посилення дії. Можливе виникнення побічних реакцій, що залежать від дози. При застосуванні лікарського засобу Ранекса® 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, Ранекса® можна 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 може бути оцінено як 2,4 мс на 1000 нг/мл, що приблизно дорівнює підвищенню від 2 до 7 мс для діапазону показників концентрації ранолазину в плазмі при призначенні його в дозі від 500 до 1000 мг двічі 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 Ранекса® 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.

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

-

Лактоза.

Ранекса® 1000 містить лактозу. Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам із рідкісною вродженою непереносимістю галактози, вродженою недостатністю лактази або порушенням абсорбції глюкози та галактози.

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. Препарат Ранекса® не слід застосовувати під час вагітності, за винятком крайньої необхідності.

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. Препарат Ранекса® 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 не відомий.

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

Дослідження впливу Ранекси® на здатність керувати автотранспортом чи іншими механізмами не проводилися. Ранекса® 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 препарату Ранекса® становить 500 мг 2 рази на добу. Через 2-4 тижні доза за необхідності може бути збільшена до 1000 мг 2 рази на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»). Рекомендована максимальна доза становить 1000 мг 2 рази на добу. Якщо у хворого спостерігаються побічні явища, спричинені застосуванням лікарського засобу (наприклад запаморочення, нудота, блювання), то доза лікарського засобу Ранекса® може бути знижена (титрування). 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 «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) рекомендується обережний підбір дози (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»). Ранекса® протипоказана пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність.

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

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 відмічається 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 «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»).

Застійна серцева недостатність (ЗСН).

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

Спосіб застосування.

Ранексу®, таблетки пролонгованої дії, слід ковтати цілими, не подрібнюючи, не ламаючи та не розжовуючи. Лікарський засіб можна приймати з їжею або без їжі.

Діти.

Не рекомендується застосовувати препарат Ранекса® дітям (віком до 18 років) через недостатність даних про безпеку та ефективність.

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 явищ, 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, повне виведення в процесі гемодіалізу мало ймовірно.

Протягом постмаркетингового нагляду повідомлялося про навмисне передозування лікарським засобом Ранекса[®], який застосовували окремо або в комбінації з іншими препаратами, що мало летальний наслідок.

Побічні реакції.

Побічні реакції у пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Ранекса[®], 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 лікарським засобом Ранекса[®].

Нижче наведено побічні реакції, пов'язані із 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 ($< 1/10000$).

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: головокружіння, шум у вухах.

Рідко: зниження слуху.

З боку судинної системи.

Нечасто: припливи, гіпотензія.

Рідко: периферичне похолодіння, ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи.

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

Рідко: відчуття стискання у горлі.

З боку травної системи.

Часто: запори, 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.

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, зниження маси тіла.

Рідко: підвищення рівня ферментів печінки.

Профіль побічних явищ в цілому схожий з профілем, отриманим під час дослідження MERLIN-TIMI 36. В цьому довгостроковому дослідженні повідомлялось також про виникнення гострої ниркової недостатності з частотою менше 1 % у пацієнтів, які отримували плацебо і ранолазин. Оцінювання, проведені стосовно пацієнтів, які можуть бути віднесені до групи підвищеного ризику виникнення побічних явищ при терапії іншими антиангінальними 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 значимими підвищеннями частоти виникнення побічних явищ.

Підвищення частоти виникнення побічних явищ 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 два 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 % в групі плацебо).

Також транзиторні ішемічні атаки траплялися частіше у пацієнтів, які застосовували 1000 мг ранолазину двічі на добу, порівняно із пацієнтами, які застосовували плацебо (1,0 % порівняно з 0,2 % відповідно); однак частота виникнення інсульту не відрізнялась у цих терапевтичних груп (1,7 % в групі застосування ранолазину, порівняно з 1,5 % в групі із 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 більш молодими хворими (^ˆ 75 років) при застосуванні препарату Ранекса[®] (плацебо-скоригована частота) частіше зустрічалися такі побічні реакції, як запор (8 % і 5 %), нудота (6 % і 3 %), гіпотензія (5 % і 1 %) і блювання (4 % і 1 %).

У хворих з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня тяжкості (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 %).

Як правило, тип та частота побічних реакцій, що відмічалися у хворих з низькою масою тіла ($\leq$ 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 препарат Ранекса[®], було відмічено незначне оборотне підвищення рівня креатиніну сироватки крові, що не має клінічної значущості. З цим явищем не була пов'язана ниркова недостатність. Дослідження ниркової функції у здорових добровольців показало зниження кліренсу креатиніну при відсутності змін швидкості клубочкової фільтрації, що погоджується з гальмуванням ниркової канальцевої секреції креатиніну.

Повідомлення про можливі побічні реакції.

Повідомлення про можливі побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є дуже важливим. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. До працівників охорони здоров'я звертаються із проханням повідомляти про будь-які можливі побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці; по 15 або 20 таблеток у блістері, по 4 або 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Менаріні-Фон Хейден ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

1, Авеню де ла Гар, L-1611 Люксембург, Люксембург.