

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

Від 12.2021 № 2732

Реєстраційне посвідчення

№ UA/18923/02/02
UA/18923/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Ранолазин
(Ranolazine)

Склад:

діюча речовина: *ranolazine*;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, метакрилатний сополімер (тип А), гіпромелоза, натрію гідроксид, магнію стеарат; оболонка: Opadry II White (85F18422).

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, метакрилатний сополімер (тип А), гіпромелоза, натрію гідроксид, магнію стеарат; оболонка: Opadry II Yellow (85F20175).

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 500 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, овальної форми, із двоопуклою поверхнею, з тисненням «LS703» з одного боку та гладкі з іншого боку;

таблетки по 1000 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-жовтого кольору, овальної форми, із двоопуклою поверхнею, з тисненням «LS704» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Інші кардіологічні засоби. Ранолазин.

Код АТХ C01E B18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Дотепер 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 шлункове діастолічне напруження. Клінічні докази гальмування пізнього натрієвого потоку ранолазином проявлялися значним скороченням інтервалу QTc та покращенням діастолічної релаксації. 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 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.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування ранолазину 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 Ранолазин 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·г/(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 із 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 [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-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 показник AUC перевищує аналогічний у людей з нормальною активністю CYP2D6 на 62% (швидкий метаболізатор). Відповідна різниця для дози 1000 мг двічі на добу становила 25%.

Особливі групи пацієнтів.

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.

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. розділ «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 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 СYP3A4 чи P-gp.

Ранолазин є субстратом цитохрому СYP3A4. Інгібітори СYP3A4 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 ранолозином одночасне застосування кетоконазолу в дозі 200 мг двічі на добу підвищує AUC ранолозину в 3–3,9 раза. Одночасне призначення ранолозину та потужних інгібіторів CYP3A4 (таких як ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон) протипоказано (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 ранолозину в 1,5–2,4 раза. Для пацієнтів, які застосовують дилтіазем та інші помірні CYP3A4 (наприклад еритроміцин, флуконазол), рекомендується ретельний та обережний підбір дози препарату Ранолозин. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату Ранолозин (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Ранолозин є субстратом P-гр. Інгібітори P-гр (наприклад циклоспорин, верапаміл) підвищують рівень ранолозину в плазмі. Верапаміл (120 мг тричі на добу) підвищує рівноважні концентрації ранолозину в плазмі в 2,2 раза. Для хворих, які застосовують інгібітори P-гр, рекомендується ретельне титрування дози препарату Ранолозин. 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 ранолозину приблизно до 95%. Не слід розпочинати лікування препаратом Ранолозин під час застосування індукторів CYP3A4 (наприклад рифампіцин, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін, звіробій) (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP2D6.

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

Вплив ранолозину на інші лікарські засоби.

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

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

Наявні дані свідчать, що ранолозин є слабким інгібітором CYP2D6. Застосування Ранолозину 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 Ранолозину одночасно із субстратами CYP2B6 (наприклад бупропіон, ефавіренс, циклофосфамід) рекомендується дотримуватися обережності.

Дигоксин.

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

Симвастатин.

Метаболізм та кліренс симвастатину значною мірою залежать від СYP3A4. Застосування препарату Ранолазин 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 Ранолазин і симвастатин. Для пацієнтів, які приймають препарат Ранолазин в будь-якій дозі, доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу.

Аторвастатин.

Прийом препарату Ранолазин 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 Ранолазин може бути потрібно обмеження дози аторвастатину і проведення належного клінічного спостереження.

При прийомі препарату Ранолазин може бути потрібно обмеження дози інших статинів, що метаболізуються СYP3A4 (ловастатин).

Такролімус, циклоспорин, сиролімус, еверолімус.

Застосування ранолазину пацієнтам, які отримували такролімус (субстрат СYP3A4), призводило до підвищення концентрацій останнього в плазмі. У разі призначення препарату Ранолазин 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 СYP3A4 з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад циклоспорин, сиролімус, еверолімус).

Лікарські засоби, які транспортуються транспортувальником органічних катіонів-2 (ОСТ2).

При застосуванні препарату Ранолазин 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 QTc, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися можливий ризик шлункових 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 СYP3A4 помірної сили дії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування інгібіторів P-*gp* (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- печінкова недостатність легкого ступеня (див. розділ «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. розділ «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»);
- пацієнти з низькою масою (≤ 60 кг) (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»);
- ЗСН середнього або тяжкого ступеня тяжкості (класи NYHA III–IV) (див. розділ «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 Ранолазин 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, Ранолазин можна застосовувати з обережністю у разі наявності у пацієнта комбінації кількох зазначених вище факторів ризику.

Подовження інтервалу QT.

Популяційний аналіз об'єднаних даних, отриманих під час дослідження за участю пацієнтів та здорових добровольців, показав, що залежність подовження інтервалу QT від концентрації лікарського засобу в плазмі може бути оцінено як 2,5 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 Ранолазин 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 ранолазином (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Необхідні дані про застосування ранолазину вагітним відсутні. Даних, які були отримані в результаті дослідів на тваринах, недостатньо для оцінки впливу на вагітність та розвиток ембріона. Потенційний ризик для людини невідомий. Препарат Ранолазин не слід застосовувати під час вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Годування груддю. Невідомо, чи ранолазин проникає у грудне молоко. Виведення ранолазину в материнське молоко не вивчалось на тваринах. Препарат Ранолазин не слід застосовувати жінкам у період годування груддю.

Фертильність. Дослідження на тваринах не виявили ніякого шкідливого впливу лікарського засобу на фертильність. Вплив ранолазину на фертильність у людини не відомий.

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 препарату Ранолазин 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 Ранолазин може бути знижена (титрування). Лікування припиняють, якщо побічні реакції не проходять після зниження дози.

Однчасне лікування інгібіторами СYP3A4 та інгібіторами P-gp.

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

Однчасне застосування з потужними інгібіторами СYP3A4 протипоказане (див. розділ «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 ретельний та обережний підбір дози (див. розділ «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»).

Ранолазин протипоказана пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність. Хворим на печінкову недостатність легкого ступеня тяжкості рекомендується ретельний та обережний підбір дози (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Ранолазин протипоказана пацієнтам із печінковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня тяжкості (див. розділ «Особливості застосування» 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. розділ «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

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

Діти.

Не рекомендується застосовувати препарат Ранолазин 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.

Побічні реакції.

Побічні реакції у пацієнтів, які застосовують лікарський засіб 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 лікарським засобом Ранолазин.

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, галоцинації.

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.

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.

Рідко: міастенія.

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 ревазуляризацією 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 (≥ 75 років) порівняно з більш молодими хворими (< 75 років) при застосуванні препарату Ранолазин (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 ≥ 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 (≤ 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 Ранолазин, 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 каналцевої 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.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 60 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Манкайнд Фарма Лімітед

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт-III, Блок Б & С, Віледж Кунжа, Рампур Гат Роуд, Опп. Дентал Коледж, Паонта Сахіб, Сірмаур, Хімачал Прадеш 173025, Індія (ІНД).

Дата останнього перегляду.

