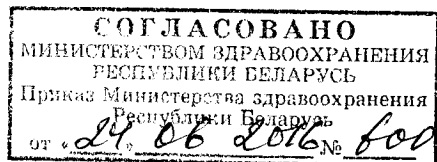


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



к 5 от 26.06.2016

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства Ранолазин-НАН

Торговое название: Ранолазин-НАН

Международное непатентованное название: ранолазин (ranolazine)

Форма выпуска: таблетки пролонгированного действия, 500 мг

Состав: каждая таблетка содержит:

активное вещество: ранолазина 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) тип А, гидроксипропилметилцеллюлоза, магния стеарат, натрия гидроксид;

состав оболочки: Opadry II 85F23426 Orange (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, оксид железа желтый (E172), краситель желтый «Солнечный закат» (E110), оксид железа черный (E172).

Описание: Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Прочие средства для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01EB18

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия ранолазина до сих пор в значительной степени остается неизвестным. Ранолазин может оказывать некоторое антиангинальное действие путем ингибирования позднего тока натрия в клетки миокарда. Это снижает внутриклеточное накопление натрия и, следовательно, уменьшает избыток внутриклеточных ионов кальция. Считается, что ранолазин, за счет снижения позднего тока натрия, уменьшает внутриклеточный ионный дисбаланс при ишемии. Можно ожидать, что такое снижение избытка внутриклеточного кальция, будет способствовать расслаблению миокарда и, таким образом, снижать желудочковое диастолическое напряжение. Торможение позднего натриевого тока под действием ранолазина клинически проявляется значительным укорочением интервала QTc и положительным влиянием на диастолическое расслабление, выявленное в открытом исследовании с участием 5 пациентов с синдромом удлиненного интервала QT (пациенты с синдромом LQT-3, имеющие мутации гена SCN5A ΔKРQ).

Эти эффекты препарата не зависят от уменьшения частоты сердечных сокращений, от артериального давления или расширения сосудов.

Воздействие на гемодинамику: У пациентов, получавших лечение ранолазином отдельно или в сочетании с другими лекарственными средствами, предназначенными для терапии стенокардии, отмечено минимальное снижение средней частоты сердечных сокращений (< 2 ударов в минуту) и среднего систолического артериального давления (< 3 мм рт.ст.).

Эффекты, проявляющиеся при электрокардиографии: У пациентов, получавших лечение ранолазином, отмечались удлинение интервала QTc, зависящее от дозы и концентрации в плазме крови (около 6 мс при приеме по 1000 мг два раза в сутки), снижение амплитуды зубца Т и, в некоторых случаях, двугорбые зубцы Т. Считается, что эти влияния ранолазина на характеристики электрокардиограммы, снимаемой с поверхности тела, являются результатом ингибирования быстрого калиевого тока, который удлиняет желудочковый потенциал действия, а также ингибирования позднего натриевого тока, который укорачивает желудочковый потенциал действия. Популяционный анализ объединенных данных по 1308 пациентам и здоровым добровольцам показал среднее удлинение QTc относительно исходного уровня на 2,4 мс на 1000 нг/мл ранолазина в плазме крови. Скорость удлинения была выше у пациентов с клинически значимой печеночной недостаточностью.

У пациентов, получавших ранолазин, отмечена достоверно меньшая частота возникновения аритмий по сравнению с плацебо, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт» ≥ 8 сокращений на 1 эпизод.

Фармакокинетика

После перорального приема максимальная концентрация (C_{max}) ранолазина в плазме крови, как правило, наблюдается через 2-6 часов. При приеме дважды в день, равновесное состояние, как правило, достигается в течение 3 дней.

Всасывание

Средняя абсолютная биодоступность ранолазина после перорального приема таблеток пролонгированного действия составляет 35-50%, с высокой степенью индивидуальной вариабельности. Действие ранолазина повышается в зависимости от дозы. При повышении дозы от 500 до 1000 мг два раза в сутки наблюдается 2,5-3 кратное повышение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в равновесном состоянии. В фармакокинетическом исследовании на здоровых добровольцах равновесная концентрация C_{max} составляла, в среднем, приблизительно 1770 (SD 1040) нг/мл, в равновесном состоянии AUC₀₋₁₂ составляла, в среднем, 13700 (SD 8290) нг х ч/мл после приема препарата по 500 мг дважды в день. Время приема пищи не влияло на скорость и полноту всасывания ранолазина.

Распределение

Приблизительно 62% ранолазина связывается с белками плазмы крови, в основном, с альфа-1 кислыми гликопротеинами, и слабо с альбумином. Средний объем распределения в равновесном состоянии составляет около 180 л.

Метаболизм

Ранолазин подвергается быстрому и масштабному метаболизму. У молодых здоровых взрослых после однократного перорального приема 500 мг [¹⁴C]-ранолазина около 13% активного вещества обнаруживается в плазме крови. Большое число метаболитов было выявлено в плазме крови человека (47 метаболитов), моче (> 100 метаболитов) и кале (25 метаболитов). Обнаружено 14 основных метаболических путей, из которых наиболее важными являются О-деметилирование и N-деалкилирование. Исследования, проведенные *in vitro* с использованием микросом человеческой печени, показали, что ранолазин метаболизируется главным образом CYP3A4, а также CYP2D6. При приеме по 500 мг дважды в сутки у людей с недостаточной активностью CYP2D6 показатель AUC превышает аналогичную величину для людей с нормальной метаболической способностью CYP2D6 на 62%. Соответствующая разница для дозы 1000 мг дважды в сутки составила 25%.

Выведение

Ранолазин выделяется преимущественно метаболическим путем. Менее 5% дозы выделяется с мочой и калом в неизмененном виде. После перорального приема однократной дозы 500 мг [¹⁴C]-ранолазина здоровым человеком 73% радиоактивности выявляется в моче и 25% - в кале.

Клиренс ранолазина зависит от дозы, снижаясь при ее повышении. Период полувыведения составляет около 2-3 часов после внутривенного введения. Терминальный период

полувыведения в равновесном состоянии после перорального приема ранолазина составляет около 7 часов, что обусловлено ограничением скорости выведения скоростью абсорбции.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Влияние различных факторов на фармакокинетику ранолазина было изучено в популяционном фармакокинетическом исследовании с участием 928 пациентов, страдающих стенокардией, и здоровых испытуемых.

Влияние пола

Пол не оказывает никакого клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры.

Пациенты пожилого возраста

Возраст сам по себе не оказывает никакого клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры. Однако у пациентов пожилого возраста может наблюдаться увеличение экспозиции ранолазина из-за возрастного снижения функции почек.

Масса тела

У людей, масса тела которых составляет 40 кг, экспозиция ранолазина увеличивается приблизительно в 1,4 раза по сравнению с людьми с массой тела 70 кг.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

ХСН III и IV функционального класса по NYHA приводит к повышению концентрации ранолазина в плазме крови приблизительно в 1,3 раза.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени, по сравнению с добровольцами с нормальной почечной функцией, показатель AUC ранолазина был в среднем в 1,7-2 раза выше. Была отмечена значительная индивидуальная вариабельность величины AUC у добровольцев с почечной недостаточностью. AUC метаболитов повышается при понижении почечной функции. AUC одного из фармакологически активных метаболитов ранолазина повышалась в 5 раз у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

В популяционном фармакокинетическом анализе было выявлено повышение влияния ранолазина в 1,2 раза у людей с почечными нарушениями средней степени тяжести (клиренс креатинина 40 мл/мин). У людей с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-30 мл/мин) наблюдается повышение действия ранолазина в 1,3-1,8 раз.

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

Оценка влияния диализа на фармакокинетику ранолазина не проводилась.

Печеночная недостаточность

Было проведено изучение фармакокинетики ранолазина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Опыт применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. Показатель AUC ранолазина не изменялся у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени, однако повышался в 1,8 раз в случае печеночной недостаточности средней степени тяжести. У таких пациентов наблюдалось более выраженное удлинение интервала QT.

Педиатрическая популяция

Фармакокинетические параметры ранолазина не исследовались в педиатрической популяции (< 18 лет).

Показания к применению

Симптоматическое лечение взрослых пациентов со стабильной стенокардией для дополнительной терапии при недостаточном терапевтическом эффекте базисной терапии или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии (таких как бета-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция).

Способ применения и дозы

Ранолазин принимается внутрь вне зависимости от времени приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком (не размельчая, не разламывая и не разжевывая), запивая достаточным количеством воды.

Рекомендованная доза препарата Ранолазин-НАН составляет 500 мг 2 раза в сутки. При необходимости через 2-4 недели доза может быть повышена до максимально рекомендованной – 1000 мг 2 раза в сутки.

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

Совместное лечение ингибиторами СУРЗА4 и Р-гликопротеина

Для пациентов, получающих лечение ингибиторами СУРЗА4 средней силы действия (например, дилтиазем, флуконазол, эритромицин) и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-рр) (например, верапамил, циклоспорин) рекомендуется осторожный подбор дозы препарата.

Одновременное применение с мощными ингибиторами СУРЗА4 противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Почечная недостаточность

Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) рекомендуется осторожный подбор дозы препарата. Ранолазин-НАН противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени рекомендуется осторожный подбор дозы препарата. Ранолазин-НАН противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени.

Пациенты пожилого возраста

Подбор дозы препарата для пожилых пациентов должен проводиться с осторожностью. У пациентов пожилого возраста может наблюдаться увеличение экспозиции ранолазина из-за возрастного снижения функции почек. У пациентов пожилого возраста отмечается повышенная частота возникновения побочных эффектов.

Масса тела

Повышенная частота возникновения побочных эффектов характерна для пациентов с низкой массой тела (≤ 60 кг). Подбор дозы препарата для пациентов, относящихся к этой группе, должно проводиться с осторожностью.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН): Подбор дозы для пациентов с ХСН средней или тяжелой степени (классы NYHA III–IV) должен проводиться с осторожностью.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Ранолазин-НАН у детей в возрасте до 18 лет не установлена. Не рекомендуется применение препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, получающих ранолазин, обычно характеризуются легкой или средней степенью выраженности и часто развиваются в течение первых 2 недель лечения. Ниже перечислены побочные эффекты, для которых была признана возможная связь с применением ранолазина. Побочные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - анорексия, снижение аппетита, дегидратация; редко – гипонатриемия. Были зарегистрированы случаи гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, принимающих противодиабетические средства.

Нарушения психики: нечасто - тревога, бессонница, помутнение сознания, галлюцинации; редко - дезориентация.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - заторможенность, обморок, гипестезия, сонливость, тремор, постуральное головокружение, парестезия; редко - амнезия, спутанность сознания, потеря сознания, нарушение координации, нарушение походки, паросмия (извращение обоняния, обонятельные иллюзии или галлюцинации).

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - нечеткость зрения, зрительные расстройства, диплопия.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - головокружение, шум в ушах; редко - снижение слуха.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто - прилив крови к лицу, артериальная гипотензия; редко - похолодание конечностей, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка, кашель, носовые кровотечения; редко - ощущение сдавления в горле.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - запоры, тошнота, рвота; нечасто - боль в животе, сухость во рту, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка; редко - панкреатит, эрозивный дуоденит, гипестезия полости рта.

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей: нечасто - кожный зуд, гипергидроз; редко - ангионевротический отек, аллергический дерматит, крапивница, холодный пот, кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость суставов, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - дизурия, гематурия, хроматурия; редко - острая почечная недостаточность, задержка мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: редко - эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - астения; нечасто - усталость, периферические отеки.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто - повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, удлинение скорректированного интервала QT, повышение количества тромбоцитов или белых кровяных клеток, снижение массы тела; редко - повышенный уровень ферментов печени.

Пожилые возраст, почечная недостаточность и низкая масса тела: в целом, побочные эффекты возникали чаще среди пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью; однако, типы явлений в этих подгруппах были сходными с наблюдаемыми в общей популяции. Из наиболее часто отмечаемых явлений, следующие реакции встречались при приеме ранолазина (с указанием плацебо-скорректированных частот) чаще у пожилых (≥ 75 лет), чем у более молодых пациентов (< 75 лет): запор (8% и 5%), тошнота (6% и 3%), артериальная гипотензия (5% и 1%) и рвота (4% и 1%).

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 –80 мл/мин) в сравнении с пациентами с нормальной почечной функцией (клиренс креатинина > 80 мл/мин) к числу наиболее часто возникающих явлений (с указанием плацебо-скорректированных частот) относятся: запор (8% и 4%), тошнота (7% и 5%) и рвота (4% и 2%).

Как правило, тип и частота побочных эффектов, отмечаемых у пациентов с низкой массой тела (≤ 60 кг) были сходными с аналогичными эффектами, наблюдаемых у пациентов с более высокой массой тела (> 60 кг); однако плацебо-скорректированные частоты следующих частых побочных эффектов были выше у пациентов с низкой массой тела: тошнота (14% и 2%), рвота (6% и 1%), артериальная гипотензия (4% и 2%).

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: у здоровых людей и пациентов, получавших лечение ранолазином, отмечалось небольшое, не имеющее клинической значимости, обратимое повышение уровня креатинина в сыворотке. Это явление не было связано с нефротоксичностью. Исследование функции почек у здоровых добровольцев показало снижение клиренса креатинина при отсутствии изменений скорости клубочковой фильтрации, согласующееся с торможением почечной канальцевой секреции креатинина.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ранолазину или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- печеночная недостаточность средней или тяжелой степени;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон)
- одновременное применение с антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), кроме амиодарона;
- беременность и кормление грудью;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены).

Передозировка

Симптомы: в исследовании переносимости перорально принимаемой высокой дозы у пациентов со стенокардией частота возникновения головокружения, тошноты и рвоты увеличивалась в зависимости от дозы. Кроме этих побочных эффектов в исследовании влияния передозировки ранолазина при внутривенном введении на здоровых добровольцах были отмечены диплопия, заторможенность и обмороки.

Лечение: в случае передозировки пациент должен тщательно наблюдаться, рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия.

Около 62% ранолазина связывается с белками плазмы крови, поэтому полное выведение в процессе гемодиализа маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на ранолазин

Ингибиторы CYP3A4 или P-gp: Ранолазин является субстратом цитохрома CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. С повышением концентрации препарата в плазме крови также могут усиливаться потенциальные дозозависимые побочные эффекты (например, тошнота, головокружение). Одновременное лечение кетоконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки повышает AUC ранолазина в 3,0 – 3,9 раз во время лечения ранолазином. Одновременное применение ранолазина и мощных ингибиторов CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) противопоказано. Также мощным ингибитором CYP3A4 является грейпфрутовый сок.

Дилтиазем (в дозе 180-360 мг один раз в сутки), ингибитор CYP3A4 средней силы действия, вызывает дозозависимое повышение средних равновесных концентраций ранолазина в 1,5-2,4 раза. Для пациентов, получающих лечение дилтиаземом и другими ингибиторами CYP3A4 средней силы действия (например, эритромицин, флуконазол), рекомендуется осторожный подбор дозы ранолазина. Может потребоваться понижение дозы ранолазина.

Ранолазин является субстратом P-gp. Ингибиторы P-gp (например, циклоспорин, верапамил) повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Верапамил (в дозе 120 мг три раза в сутки) повышает равновесные концентрации ранолазина в 2,2 раза. Для пациентов,

получающих лечение ингибиторами P-гр, рекомендуется осторожный подбор дозы ранолазина. Может потребоваться понижение дозы ранолазина.

Индукторы CYP3A4: Рифампицин (в дозе 600 мг один раз в сутки) снижает равновесные концентрации ранолазина приблизительно на 95%. Не следует начинать лечение ранолазином во время приема индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, зверобой).

Ингибиторы CYP2D6: Ранолазин частично метаболизируется изоферментом CYP2D6; поэтому ингибиторы этого изофермента могут повышать концентрацию ранолазина в плазме крови. Сильный ингибитор CYP2D6 пароксетин, в дозе 20 мг один раз в сутки, повышает средние концентрации ранолазина в плазме крови в равновесном состоянии примерно в 1,2 раза (при приеме ранолазина по 1000 мг 2 раза в сутки). Коррекции дозы не требуется. При уровне доз 500 мг 2 раза в сутки совместное применение сильного ингибитора CYP2D6 может привести к повышению AUC ранолазина приблизительно на 62%.

Влияние ранолазина на другие лекарственные средства

Ранолазин является ингибитором P-гр (от средней до сильной выраженности действия) и слабым ингибитором CYP3A4, и может повышать концентрации субстратов P-гр или CYP3A4 в плазме крови. Может увеличиваться тканевое распределение лекарственных средств, транспортируемых P-гр.

Может потребоваться коррекция дозы субстратов изофермента CYP3A4 (например, симвастатина, ловастатина) и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, эверолимуса), поскольку ранолазин может повышать концентрацию этих лекарственных средств в плазме крови.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6. Прием ранолазина по 750 мг 2 раза в сутки повышает концентрацию метопролола в плазме в 1,8 раз. Поэтому при одновременном применении с ранолазином может увеличиться экспозиция метопролола или других субстратов CYP2D6 (например, пропafenона и флекаинида или, в меньшей степени, трициклических антидепрессантов и нейролептиков), вследствие чего может потребоваться снижение дозы этих лекарственных средств.

Потенциал к ингибированию изофермента CYP2B6 не установлен. Во время назначения совместно с субстратами CYP2B6 (например, бупропион, эфавиренц, циклофосфамид) рекомендуется соблюдать осторожность.

Дигоксин: Имеются данные о повышении концентрации дигоксина в плазме крови в среднем в 1,5 раза при одновременном применении дигоксина и ранолазина. Поэтому необходимо проведение мониторинга концентрации дигоксина в начале и при окончании терапии ранолазином.

Симвастатин: Метаболизм и клиренс симвастатина в высокой степени зависят от изофермента CYP3A4. Прием ранолазина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки повышает концентрацию лактона симвастатина, симвастатиновой кислоты в плазме в 2 раза. Прием симвастатина в высоких дозах ассоциирован с развитием рабдомиолиза, также описаны случаи развития рабдомиолиза при одновременном применении ранолазина и симвастатина. Максимальная доза симвастатина для пациентов, принимающих ранолазин, не должна превышать 20 мг 1 раз в сутки.

Аторвастатин: Прием ранолазина в дозе по 1000 мг 2 раза в сутки повышает C_{max} и AUC аторвастатина, принимаемого в дозе 80 мг 1 раз в сутки, в 1,4 и 1,3 раза, соответственно. При этом C_{max} и AUC метаболитов аторвастатина изменяется менее чем на 35%. При приеме препарата Ранолазин-НАН может потребоваться надлежащий клинический мониторинг и ограничение дозы аторвастатина.

Для других статинов, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A4 (ловастатин), возможно ограничение дозы при приеме ранолазина.

Такролимус, циклоспорин, сиролимус, эверолимус: На фоне применения ранолазина у пациентов было отмечено увеличение плазменной концентрации такролимуса, субстрата

изофермента CYP3A4. При одновременном применении такролимуса и ранолазина рекомендуется проводить мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови и, при необходимости, проводить коррекцию его дозы. Такой подход рекомендован и для других субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, сиролимус, эверолимус).

Препараты, транспортируемые переносчиком органических катионов-2 (ОСТ2): Плазменная экспозиция метформина (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки) возрастала в 1,4 и 1,8 раз у пациентов с сахарным диабетом при одновременном приеме ранолазина в дозах 500 мг и 1000 мг 2 раза в сутки, соответственно. Возможно влияние ранолазина на экспозицию других субстратов ОСТ2, включая пиндолол и варениклин.

Существует теоретический риск того, что при одновременном лечении ранолазином и другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc, может возникнуть фармакодинамическое взаимодействие и повысится риск развития желудочковых аритмий. К числу таких лекарственных средств относятся определенные антигистаминные препараты (например, терфенадин, астемизол, мизоластин), определенные противоаритмические средства (например, хинидин, дизопирамид, прокаинамид), эритромицин и трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, доксепин, амитриптилин).

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при назначении или повышении дозы ранолазина у пациентов, у которых может ожидаться повышение его экспозиции (при наличии следующих состояний):

- Одновременное применение с ингибиторами CYP3A4 средней силы действия;
- Одновременное применение с ингибиторами P-gp;
- Печеночная недостаточность легкой степени;
- Легкая или умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-80 мл/мин);
- Пожилой возраст;
- Низкая масса тела (≤ 60 кг);
- Хроническая сердечная недостаточность средней или тяжелой степени (классы NYHA III–IV).

У пациентов, у которых сочетаются несколько из перечисленных факторов, можно ожидать дополнительного повышения экспозиции. Возможно возникновение дозозависимых побочных эффектов. При использовании препарата Ранолазин-НАН у пациентов с сочетанием нескольких перечисленных факторов должен проводиться частый мониторинг побочных эффектов, при необходимости следует снизить дозу или прекратить лечение.

Риск повышения экспозиции, ведущий к увеличению частоты возникновения побочных эффектов в указанных подгруппах, является более высоким у пациентов с недостаточной активностью CYP2D6 (пациенты с «медленным» метаболизмом), по сравнению с пациентами с нормальной метаболической активностью CYP2D6 (пациенты с «быстрым» метаболизмом). Вышеприведенные меры предосторожности разработаны с учетом риска для пациентов с «медленным» метаболизмом CYP2D6 и являются необходимыми в случае, если статус метаболической активности CYP2D6 неизвестен. Для пациентов с «быстрым» метаболизмом CYP2D6 нет необходимости в соблюдении специальных мер предосторожности. У пациентов, с установленным (например, путем генотипирования) или ранее известным интенсивным статусом метаболизма CYP2D6, препарат Ранолазин-НАН можно применять с осторожностью в случае, если у пациента имеется сочетание нескольких перечисленных выше факторов риска.

Удлинение интервала QT

Популяционный анализ объединенных данных, полученных при исследовании пациентов и здоровых добровольцев, показал, что зависимость длительности интервала QTc от концентрации в плазме крови может быть оценена как 2,4 мс на 1000 нг/мл, что приблизительно соответствует повышению с 2 до 7 мс для диапазона концентраций в плазме

крови, соответствующего дозе ранолазина от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT в анамнезе, наличием удлинения интервала QT в семейном анамнезе, пациентов, с известным приобретенным удлинением интервала QT, а также пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на интервал QTс.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение с индукторами CYP3A4 может привести к снижению эффективности. Ранолазин-НАН не следует использовать у пациентов, принимающих индукторы CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, зверобой).

Почечная недостаточность

Почечная функция снижается с возрастом, поэтому важно регулярно проверять её во время лечения ранолазином.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Данные о применении ранолазина у беременных женщин отсутствуют. Исследований, проведенных на животных, недостаточно для оценки влияния на беременность и развитие эмбриона или плода. Потенциальный риск для человека неизвестен. Ранолазин-НАН не должен применяться во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Неизвестно, выделяется ли ранолазин с материнским молоком. Выделение ранолазина с молоком не изучалось на животных. Ранолазин-НАН не следует принимать женщинам во время грудного вскармливания.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Исследований по влиянию ранолазина на способность управлять автомобилем и работать с потенциально опасными механизмами не проводилось. Ранолазин-НАН может вызвать головокружение, нечеткость зрения, диплопию, спутанность сознания, нарушение координации и галлюцинации, что может оказывать влияние на способность к управлению транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Упаковка

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из светонепроницаемой двухслойной пленки (ПВХ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 2 или 4 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,
д. 5, корп.3, Республика Беларусь, тел./факс 8(017) 268-63-64