

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.

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 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.

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 X 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 [^{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 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 CYP3A4 (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 ранолазином 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) 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 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 ранолозину приблизно до 95%. Не слід розпочинати лікування препаратом Ранекса® під час застосування індукторів CYP3A4 (наприклад рифампіцин, фенітоїн, фенobarбітал, 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 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 ранолозин 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 ранолозину 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 (OCT2).

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 OCT2 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 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 CYP3A4 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 важкого 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 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.

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 Ранекса® не слід застосовувати пацієнтам, які отримують лікування індукторами активності CYP3A4 (наприклад рифампіцин, фенітоїн, фенobarбітал, 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»).

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.

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 Ранекса® 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 Ранекса® 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 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.

Пацієнт повинен отримувати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Ранекса® та картку-пам'ятку разом із інформацією про необхідність її надання разом зі списком інших застосованих лікарських засобів своєму лікарю при кожному візиті до нього.

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 CYP3A4 та інгібіторами P-gp.

Ретельний підбір дози рекомендується пацієнтам, які отримують лікування помірними інгібіторами СУРЗА4 (наприклад дилтіазем, флюконазол, еритроміцин) або інгібіторами Р-gp (наприклад верапаміл, циклоспорин). (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з потужними інгібіторами СУРЗА4 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»). Ранекса® 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»). Ранекса® 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

Ранексу®, 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 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 неприємність. 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 малоімовірно.

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.

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 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 застосовування 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 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 ≥ 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 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.

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 штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

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