

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитета медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 22.12.2021 г.  
№N046278

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Ранолазин NOBEL®

#### **Международное непатентованное название**

Ранолазин

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой с пролонгированным высвобождением, 375 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Сердечно-сосудистая система. Кардиологические препараты.  
Кардиологические препараты другие. Ранолазин.  
Код АТХ C01EB18

#### **Показания к применению**

Ранолазин NOBEL® показан взрослым в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения пациентов со стабильной стенокардией, которые недостаточно контролируются или не переносят антиангинальные препараты первой линии (такие как бета-блокаторы и / или антагонисты кальция).

#### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

##### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл / мин)
- умеренная или тяжелая печеночная недостаточность
- одновременный прием сильнодействующих ингибиторов СYP3A4 (например, итраконазола, кетоконазола, вориконазола, позаконазола, ингибиторов протеазы ВИЧ, кларитромицина, телитромицина, нефазодона)

- одновременное применение антиаритмических средств класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилида, соталола), кроме амиодарона
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Следует проявлять осторожность при назначении или повышении дозы ранолазина пациентам, у которых ожидается повышенное воздействие:

- одновременный прием умеренных ингибиторов CYP3A4
- одновременный прием ингибиторов P-gp
- легкая печеночная недостаточность
- почечная недостаточность от легкой до умеренной (клиренс креатинина 30–80 мл / мин)
- пожилые люди
- пациенты с низким весом ( $\leq 60$  кг)
- пациенты с ХСН от умеренной до тяжелой (класс III – IV по NYHA)

У пациентов с сочетанием этих факторов ожидается дополнительное увеличение воздействия. Вероятны побочные эффекты, зависящие от дозы. Если Ранолазин NOBEL<sup>®</sup> применяется у пациентов с сочетанием нескольких из этих факторов, следует проводить частый мониторинг побочных эффектов, снижать дозу и при необходимости прекращать лечение.

Риск повышенного воздействия, приводящего к нежелательным явлениям в этих различных подгруппах, выше у пациентов с недостаточной активностью CYP2D6 (слабые метаболизаторы, РМ), чем у субъектов с метаболической способностью CYP2D6 (экстенсивные метаболизаторы, ЕМ). Вышеуказанные меры предосторожности основаны на риске у пациента с CYP2D6 РМ и необходимы, когда статус CYP2D6 неизвестен. У пациентов с ЕМ-статусом CYP2D6 меньшая потребность в мерах предосторожности. Если статус CYP2D6 пациента был определен (например, путем генотипирования) или ранее известно, что он является ЕМ, Ранолазин NOBEL<sup>®</sup> может использоваться с осторожностью у этих пациентов, когда у них есть комбинация нескольких из вышеуказанных факторов риска.

#### ***Удлинение QT***

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с врожденным или семейным анамнезом синдрома удлиненного QT, пациентов с известным приобретенным удлинением интервала QT и пациентов, принимающих препараты, влияющие на интервал QTс.

#### ***Почечная недостаточность***

Функция почек снижается с возрастом, поэтому во время лечения ранолазином важно регулярно проверять функцию почек.

#### ***Сведения о вспомогательных веществах***

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку с пролонгированным высвобождением, то есть практически не содержит натрия.

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

#### ***Ингибиторы CYP3A4 или P-gp***

Ранолазин является субстратом цитохрома CYP3A4. Ингибиторы CYP3A4 повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Вероятность побочных эффектов, связанных с дозой (например, тошнота, головокружение), также может увеличиваться с увеличением концентрации в плазме. Сопутствующее лечение кетоконазолом 200 мг два раза в день увеличивало AUC ранолазина в 3–3,9 раза во время лечения ранолазином. Сочетание ранолазина с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, итраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, позаконазолом, ингибиторами протеазы ВИЧ, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном) противопоказано. Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором CYP3A4.

Дилтиазем (180–360 мг один раз в сутки), умеренно мощный ингибитор CYP3A4, вызывает дозозависимое повышение средних стационарных концентраций ранолазина в 1,5–2,4 раза. Тщательное титрование дозы ранолазина, рекомендуется пациентам, принимающим дилтиазем и другие умеренно сильные ингибиторы CYP3A4 (например, эритромицин, флуконазол). Может потребоваться понижающее титрование ранолазина. Ранолазин является субстратом для P-gp. Ингибиторы P-gp (например, циклоспорин, верапамил) повышают уровень ранолазина в плазме. Верапамил (120 мг 3 раза в день) увеличивает стационарную концентрацию ранолазина в 2,2 раза. Пациентам, принимающим ингибиторы P-gp, рекомендуется осторожное титрование дозы ранолазина. Может потребоваться понижающее титрование ранолазина.

#### ***Индукторы CYP3A4***

Рифампицин (600 мг один раз в сутки) снижает стационарные концентрации ранолазина примерно на 95%. Следует избегать начала лечения препаратом ранолазин во время приема индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, фенитоина, фенобарбитала, карбамазепина, зверобоя).

#### ***Ингибиторы CYP2D6***

Ранолазин частично метаболизируется CYP2D6. Таким образом, ингибиторы этого фермента могут повышать концентрацию ранолазина в плазме крови. Мощный ингибитор CYP2D6 пароксетин в дозе 20 мг один раз в сутки увеличивал стационарные концентрации ранолазина 1000 мг два раза в сутки в плазме в среднем в 1,2 раза. Коррекции дозы не требуется. При уровне дозы 500 мг два раза в день совместное введение мощного ингибитора CYP2D6 может привести к увеличению AUC ранолазина примерно на 62%.

#### ***Влияние ранолазина на другие лекарственные препараты***

Ранолазин является сильнодействующим ингибитором P-gp и умеренным

ингибитором CYP3A4 и может повышать плазменные концентрации субстратов P-гр или CYP3A4. Тканевое распределение препаратов, которые переносятся P-гр, может увеличиваться.

Может потребоваться корректировка дозы чувствительных субстратов CYP3A4 (например, симвастатина, ловастатина) и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус), поскольку ранолазин, может повышать концентрации этих препаратов в плазме. Имеющиеся данные позволяют предположить, что ранолазин является мягким ингибитором CYP2D6. Ранолазин 750 мг два раза в сутки повышал концентрацию метопролола в плазме в 1,8 раза. Следовательно, воздействие метопролола или других субстратов CYP2D6 (например, пропafenона и флекаинида или, в меньшей степени, трициклических антидепрессантов и нейролептиков) может быть увеличено при одновременном применении с ранолазином, и могут потребоваться более низкие дозы этих лекарственных средств.

Потенциал ингибирования CYP2B6 не оценивался. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с субстратами CYP2B6 (например, бупропион, эфавиренц, циклофосфамид).

*Дигоксин.* Сообщалось об увеличении концентрации дигоксина в плазме в среднем в 1,5 раза при совместном применении ранолазина и дигоксина. Следовательно, следует контролировать уровень дигоксина после начала и прекращения терапии ранолазином.

*Симвастатин.* Метаболизм и клиренс симвастатина сильно зависят от CYP3A4. Ранолазин 1000 мг два раза в день увеличивал плазменную концентрацию лактона симвастатина и кислоты симвастатина примерно в 2 раза. В постмаркетинговом опыте рабдомиолиз был связан с приемом высоких доз симвастатина, и случаи рабдомиолиза наблюдались у пациентов, получавших ранолазин и симвастатин. Ограничьте дозу симвастатина до 20 мг один раз в сутки для пациентов, принимающих любую дозу ранолазина.

*Аторвастатин.* Ранолазин 1000 мг два раза в день увеличивал C<sub>max</sub> и AUC аторвастатина 80 мг один раз в день в 1,4 и 1,3 раза, соответственно, и изменял C<sub>max</sub> и AUC метаболитов аторвастатина менее чем на 35%. При приеме ранолазина может рассматриваться ограничение дозы аторвастатина и соответствующий клинический мониторинг.

Ограничение дозы других статинов, метаболизируемых CYP3A4 (например, ловастатина), может рассматриваться при приеме ранолазина.

*Такролимус, циклоспорин, сиролимус, эверолимус.* У пациентов после приема ранолазина наблюдались повышенные плазменные концентрации такролимуса, субстрата CYP3A4. Рекомендуется контролировать уровень такролимуса в крови при совместном применении ранолазина и такролимуса и соответственно корректировать дозировку такролимуса. Это также рекомендуется для других субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, сиролимус, эверолимус).

*Лекарства, транспортируемые органическим транспортером катионов-2 (ОСТ2). Экспозиция метформина (1000 мг два раза в сутки) в плазме увеличивалась в 1,4 и 1,8 раза у субъектов с сахарным диабетом 2 типа при совместном применении с ранолазином 500 мг и 1000 мг два раза в сутки соответственно. Воздействие других субстратов ОСТ2, включая, помимо прочего, пиндолол и варениклин, может быть затронуто в аналогичной степени.*

Существует теоретический риск того, что одновременное лечение ранолазином с другими лекарственными средствами, которые, как известно, удлиняют интервал QTc, может вызвать фармакодинамическое взаимодействие и увеличить возможный риск желудочковых аритмий. Примеры таких лекарств включают определенные антигистаминные препараты (например, терфенадин, астемизол, мизоластин), определенные антиаритмические средства (например, хинидин, дизопирамид, прокаинамид), эритромицин и трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, доксепин, amitриптилин).

### ***Специальные предупреждения***

#### ***Во время беременности или лактации***

Количество данных об использовании ранолазина у беременных женщин ограничено. Потенциальный риск для человека неизвестен. Ранолазин NOBEL® не следует применять во время беременности без явной необходимости. Нельзя исключить риск для грудного ребенка. Ранолазин NOBEL® не следует применять в период кормления грудью.

#### ***Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами***

Исследования влияния Ранолазин NOBEL® на способность управлять автомобилем и механизмами не проводились. Ранолазин NOBEL® может вызвать головокружение, помутнение зрения, диплопию, состояние спутанности сознания, нарушение координации, галлюцинации, что может повлиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

### **Рекомендации по применению**

#### ***Режим дозирования***

Рекомендуемая начальная доза Ранолазин NOBEL®, составляет 375 мг 2 раза в сутки. Через 2–4 недели дозу следует титровать до 500 мг 2 раза в сутки. В зависимости от реакции пациента максимальная доза 750 мг 2 раза в сутки (для дозировок 375 мг, 500 мг, 750 мг).

Рекомендуемая начальная доза Ранолазин NOBEL®, составляет 500 мг два раза в сутки. Через 2–4 недели дозу следует титровать до 1000 мг два раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг (для дозировки 1000 мг).

При появлении нежелательных реакций, таких как головокружение, тошнота или рвота, вызванных приёмом препарата Ранолазин NOBEL®, необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг.

Если после уменьшения дозы симптомы не исчезнут, то применение препарата должно быть прекращено.

Подбор дозы у пациентов с ЗСН (застойная сердечная недостаточность от умеренной до тяжелой (класс III - IV по NYHA) следует проводить с осторожностью.

Сопутствующее лечение ингибиторами СYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp): пациентам, принимающим умеренные ингибиторы СYP3A4 (например, дилтиазем, флуконазол, эритромицин) или ингибиторы P-gp (например, верапамил, циклоспорин), рекомендуется тщательное титрование дозы.

Одновременный прием сильнодействующих ингибиторов СYP3A4 противопоказан.

Низкий вес: частота нежелательных явлений была выше у пациентов с низким весом ( $\leq 60$  кг). Титрование дозы у пациентов с низким весом следует проводить с осторожностью.

### **Особые группы пациентов**

#### *Дети*

Безопасность и эффективность применения Ранолазин NOBEL<sup>®</sup> у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Подбор дозы у пожилых пациентов следует проводить с осторожностью. У пожилых людей может быть повышенное воздействие ранолазина из-за возрастного снижения функции почек. Частота нежелательных явлений была выше у пожилых людей.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени рекомендуется тщательное титрование дозы. Ранолазин NOBEL<sup>®</sup> противопоказан пациентам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–80 мл / мин) рекомендуется тщательный подбор дозы. Ранолазин NOBEL<sup>®</sup> противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин).

### **Метод и путь введения**

Таблетки Ранолазин NOBEL<sup>®</sup> следует глотать целиком, не измельчать, не ломать или жевать. Принимать во время еды.

### **Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

При изучении пероральной переносимости высоких доз у пациентов со стенокардией частота возникновения головокружения, тошноты и рвоты увеличивалась в зависимости от дозы. Возможно развитие диплопии, летаргии и обморока. В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать за пациентом, а лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим.

**Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата**

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по приему препарата, обратитесь к медицинскому работнику.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

*Часто*

- головокружение, головная боль
- запоры, рвота, тошнота
- астения

*Нечасто*

- анорексия, снижение аппетита, обезвоживание
- тревога, бессонница, спутанность сознания, галлюцинации
- летаргия, обморок, гипестезия, сонливость, тремор, постуральное головокружение, парестезия
- нечеткость зрения, нарушение зрения, диплопия
- головокружение, шум в ушах
- приливы, гипотония
- одышка, кашель, носовое кровотечение
- боль в животе, сухость во рту, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в желудке
- кожный зуд, гипергидроз
- боль в конечностях, мышечные судороги, отек суставов, мышечная слабость
- дизурия, гематурия, хроматурия
- повышенная утомляемость, периферические отеки
- повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови, удлинение интервала QT с коррекцией, повышение количества тромбоцитов или лейкоцитов, снижение веса

*Редко*

- гипонатриемия
- дезориентация
- амнезия, снижение уровня сознания, потеря сознания, нарушение координации, нарушение походки, паросмия
- нарушение слуха
- периферическое похолодание, ортостатическая гипотензия
- стеснение в горле
- панкреатит, эрозивный дуоденит, гипестезия полости рта
- ангионевротический отек, аллергический дерматит, крапивница, холодный пот, сыпь
- острая почечная недостаточность, задержка мочи
- эректильная дисфункция
- повышенный уровень печеночных ферментов

*Неизвестно*

- миоклонус

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>**

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – ранолазин 375.000 мг, 500.000 мг, 750.000 мг, 1000.000 мг

*вспомогательные вещества*: гидроксипропилметилцеллюлоза E5 LV Prem., кополимер кислоты метилакриловой и этилакрилата L 100-55, целлюлоза микрокристаллическая PH 101, натрия гидроксид, магния стеарат.

*Состав оболочки:*

*для дозировки 375 мг* - Пленочная оболочка Opadry II Complete Film Coating System 85F20694 Blue (титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль /макрогол, спирт поливиниловый, тальк, FD&C Blue 2 / Индигокармин (E132));

*для дозировки 500 мг* - Пленочная оболочка Opadry II Complete Film Coating System 85F230020 Orange (спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль / макрогол, тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172));

*для дозировки 750 мг* - Пленочная оболочка Opadry II Complete Film Coating System 85F210105 Green (спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль / макрогол, тальк, FD&C Blue 2 / Индигокармин (E132), FD&C Blue 1 / Бриллиантовый синий FCF (E133), хинолиновый желтый (E104), железа оксид желтый (E172));

*для дозировки 1000 мг* - Пленочная оболочка Opadry II Complete Film Coating System 85F220183 Yellow (спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль / макрогол, тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид черный (E172)).

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой с пролонгированным высвобождением бледно-голубого цвета, с гравировкой «375» на одной стороне (для дозировки 375 мг).

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой с пролонгированным высвобождением светло-оранжевого цвета, с гравировкой «500» на одной стороне (для дозировки 500 мг).

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой с пролонгированным высвобождением бледно-зеленого цвета, с гравировкой «750» на одной стороне (для дозировки 750 мг).

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой с пролонгированным высвобождением светло-желтого цвета, с гравировкой «1000» на одной стороне (для дозировки 1000 мг).

### **Форма выпуска и упаковка**

По 12 (для дозировок 375 мг и 500 мг), 6 (для дозировки 750 мг) или 10 (для дозировки 1000 мг) таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из непрозрачной белой пленки поливинилхлоридной/полиэтиленовой/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной.

По 5 (для дозировок 375 мг и 500 мг), 10 (для дозировки 750 мг) или 6 (для дозировки 1000 мг) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

### **Срок хранения**

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

Нобел Илач Санаи ве Тиджарет, А.Ш., Турция, г. Дюздже

Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad. No: 299 81100

Номер телефона: +90 380 5263060, +90 380 5263043

Адрес электронной почты: nobel@nobel.com.tr

### **Держатель регистрационного удостоверения**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)