

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 22.12.2021г.
№N046277

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 (≤ 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[®] 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, PM), чем у субъектов с метаболической способностью CYP2D6 (экстенсивные метаболизаторы, EM). Вышеуказанные меры предосторожности основаны на риске у пациента с CYP2D6 PM и необходимы, когда статус CYP2D6 неизвестен. У пациентов с EM-статусом CYP2D6 меньшая потребность в мерах предосторожности. Если статус CYP2D6 пациента был определен (например, путем генотипирования) или ранее известно, что он является EM, Ранолазин NOBEL[®] 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_{max} и AUC аторвастатина 80 мг один раз в день в 1,4 и 1,3 раза, соответственно, и изменял C_{max} 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 (≤ 60 кг). Титрование дозы у пациентов с низким весом следует проводить с осторожностью.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность применения Ранолазин NOBEL[®] 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[®] 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[®] противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин).

Метод и путь введения

Таблетки Ранолазин NOBEL[®] 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

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