Инструкция по применению
Ранекса Таблетки с пролонгированным высвобождением покрытые пленочной оболочкой 1000 мг 60 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Германия
Производитель: Berlin-Chemie
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ранолазин
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 1000 мг
Срок годности: 48

Действующее вещество

Ранолазин

Состав

Действующее вещество: РанолазинКонцентрация действующего вещества (мг): 1000

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

ВсасываниеПосле приема ранолазина внутрь Cmax ранолазина в плазме крови, как правило, достигается через 2-6 ч. Средняя абсолютная биодоступность ранолазина после приема препарата внутрь составляет 35-50%, с высокой степенью индивидуальной вариабельности. При повышении дозы от 500 до 1000 мг 2 раза/сут наблюдается 2.5-3 кратное увеличение AUC в равновесном состоянии. При приеме ранолазина 2 раза/сут Css обычно достигается в течение 3 дней. У здоровых добровольцев Cssmax составляет приблизительно 1770 нг/мл, AUC0-12 в равновесном состоянии в среднем составляет 13 700 нг×ч/мл после приема препарата по 500 мг 2 раза/сут. Прием пищи не влияет на скорость и полноту всасывания ранолазина. РаспределениеПриблизительно 62% ранолазина связывается с белками плазмы крови, в основном, с альфа-1 кислыми гликопротеинами, и незначительно с

альбумином. Средний Vss составляет около 180 л.МетаболизмРанолазин подвергается быстрому и практически полному метаболизму в печени. Наиболее важными путями метаболизма ранолазина являются О-деметилирование и N-деалкилирование. Ранолазин метаболизируется главным образом изоферментом CYP3A4, а также изоферментом CYP2D6. При приеме по 500 мг 2 раза/сут у людей с недостаточной активностью изофермента CYP2D6, показатель AUC превышает аналогичную величину для людей с нормальной скоростью метаболизма на 62%.Аналогичная разница для дозы 1000 мг 2 раза/сут составила 25%.ВыведениеВ неизмененном виде с мочой и калом выделяется менее 5% от принятой дозы ранолазина. Клиренс ранолазина зависит от дозы, снижаясь при ее повышении. T1/2 ранолазина в равновесном состоянии после приема внутрь составляет около 7 ч.Фармакокинетика в особых клинических случаяхПри хронической сердечной недостаточности (III-IV функциональные классы по классификации NYHA) происходит повышение концентрации ранолазина в плазме крови приблизительно в 1.3 раза.У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести, 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 фармакологически активных метаболитов увеличивалась в 5 раз у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени. Длительность нахождения ранолазина в плазме крови увеличивается в 1.2 раза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (ККменьше 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. Показатель AUC ранолазина не изменяется у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности, однако повышается в 1.8 раз в случае печеночной недостаточности средней степени тяжести (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью); у таких пациентов было более выражено удлинение интервала QTc. Опыт применения ранолазина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) отсутствует.

Показания

Стабильная стенокардия.

Способ применения и дозы

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза при необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональные классы по классификации NYHA), с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин), печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по классификации Чайлд-Пью), а также для пациентов с массой тела менее 60 кг и пациентов старше 75 лет рекомендуется титрование дозы препарата. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приемов пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата; почечная недостаточность тяжелой степени (КК меньше 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса I A (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; соталолом; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены); беременность; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для 1000 мг).

Применение при беременности и кормлении грудью

В связи с отсутствием данных применение препарата Ранекса при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.Данных о применении ранолазина у беременных женщин не имеется.Проникновение ранолазина в грудное молоко не исследовалось.

Побочные действия

Со стороны обмена веществ: нечасто - снижение аппетита, анорексия, дегидратация. Со стороны психики: нечасто - тревога, бессонница, помутнение сознания, галлюцинации; редко - дезориентация. Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - заторможенность, обморок, гипестезия, сонливость, тремор, постуральное головокружение; редко - амнезия, спутанность сознания, потеря сознания, паросмия. Со стороны органа зрения: нечасто - нечеткость зрения, зрительные расстройства. Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго, шум в ушах; редко - снижение слуха. Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - прилив крови к лицу, выраженное снижение АД; редко - похолодание конечностей, ортостатическая гипотензия. Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, кашель, носовые кровотечения; редко - ощущение сдавления в горле. Со стороны пищеварительной системы: часто - запоры, тошнота, рвота; нечасто - боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка; редко - панкреатит, эрозивный дуоденит, гипестезия полости рта. Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: нечасто - кожный зуд, гипергидроз; редко - аллергический дерматит, крапивница, холодный пот, кожная сыпь, ангионевротический отек. Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость суставов. Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - дизурия, гематурия, хроматурия; редко - острая почечная недостаточность. Со стороны половой системы: редко - эректильная дисфункция. Со стороны лабораторных показателей: нечасто - повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, удлинение корригированного интервала QTc, тромбоцитоз и лейкоцитоз, снижение массы тела; редко - повышение активности печеночных ферментов. Общие расстройства: часто - астения; нечасто - усталость, периферические отеки.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота и рвота, диплопия, заторможенность, обморок. Симптомы могут нарастать при увеличении дозы.Лечение: проведение симптоматической терапии. В течение 30 мин после приема препарата можно предпринять меры по предотвращению его всасывания из ЖКТ (промывание желудка, применение активированного угля). Гемодиализ малоэффективен.

Взаимодействие с другими препаратами

Одновременное применение противопоказаноМощные ингибиторы изофермента CYP3A4Ранолазин является субстратом цитохрома CYP3A4. Одновременное

применение с ингибиторами активности изофермента CYP3A4 повышает 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 200 мг 2 раза/сут увеличивает AUC ранолазина в 3-3.9 раз. Одновременное применение ранолазина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин. нефазодон) противопоказано. Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Одновременное применение с осторожностьюИнгибиторы изофермента CYP3A4 средней силы действияДилтиазем (180-360 мг 1 раз/сут), ингибитор изофермента CYP3A4 средней силы действия, вызывает в зависимости от дозы повышение среднего значения Css ранолазина в плазме крови в 1.5-2.4 раз. Для пациентов, получающих дилтиазем и другие ингибиторы изофермента CYP3A4 средней силы действия (например, эритромицин, флуконазол) рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может оказаться необходимым снижение дозы ранолазина.Индукторы активности изофермента CYP3A4Одновременное применение ранолазина с индукторами активности изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)) может привести к снижению эффективности препарата. Например, рифампицин (600 мг 1 раз/сут) снижает Css ранолазина в плазме крови примерно на 95%. Поэтому не следует начинать применение ранолазина у пациентов, получающих лечение индукторами изофермента CYP3A4.Ингибиторы Р-гликопротеинаРанолазин является субстратом Р-гликопротеина (P-gp). Ингибиторы P-gp (например, циклоспорин, верапамил) повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Верапамил (120 мг 3 раза/сут) повышает Css ранолазина в 2.2 раза. Для пациентов, получающих лечение ингибиторами P-gp, рекомендуется титрование дозы ранолазина. Может оказаться необходимым снижение дозы ранолазина. С другой стороны, ранолазин является ингибитором P-gp средней силы действия и слабым ингибитором изофермента CYP3A4 и может увеличивать концентрацию в плазме крови субстратов P-gp или изофермента CYP3A4. Тканевое распределение лекарственных веществ, которые транспортируются с помощью P-gp, может быть увеличено.Субстраты изофермента CYP2D6Имеются данные, что ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6. Прием ранолазина по 750 мг 2 раза/сут повышает концентрацию метопролола в плазме крови в 1.8 раз. Поэтому, при одновременном применении с ранолазином, возможно усиление действия метопролола или других субстратов изофермента CYP2D6 (например, пропафенон и флекаинид, в меньшей степени, трициклические антидепрессанты и нейролептики), вследствие этого может потребоваться снижение дозы этих лекарственных средств.Субстраты изофермента

CYP2B6Потенциал к ингибированию изофермента CYP2B6 не установлен. Во время назначения совместно с субстратами изофермента CYP2B6 (например, бупропион, эфавиренз, циклофосфамид) рекомендуется соблюдать осторожность. ДигоксинИмеются данные о повышении концентрации дигоксина в плазме крови в среднем в 1.5 раза при одновременном применении дигоксина и ранолазина. Поэтому необходимо проведение мониторинга уровня дигоксина в начале и после окончания терапии ранолазином.Субстараты изофермента CYP3A4Ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, что может привести к повышению концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови и потребовать коррекции дозы чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус). СимвастатинМетаболизм и клиренс симвастатина в высокой степени зависят от изофермента CYP3A4. Прием ранолазина по 1000 мг 2 раза/сут повышает концентрацию лактона симвастатина, симвастатиновой кислоты, что повышает ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы в 1.4-1.6 раз. Прием симвастатина в высоких дозах ассоциирован с развитием рабдомиолиза, также были описаны случаи развития рабдомиолиза при одновременном применении ранолазина и симвастатина. Максимальная доза симвастатина для пациентов, одновременно принимающих ранолазин, не должна превышать 20 мг/сут. Для других статинов, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A4 (ловастатин), возможно ограничение дозы.Такролимус, циклоспорин, сиролимус, эверолимусУвеличение концентрации в плазме крови такролимуса, субстрата изофермента CYP3A4, было отмечено у пациентов на фоне применения ранолазина. При одновременном применении такролимуса и ранолазина рекомендуется проводить мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови и, при необходимости, проводить коррекцию дозы. Такой подход рекомендован и для других субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, сиролимус, эверолимус).Препараты, удлиняющие интервал QTСуществует теоретическая вероятность того, что при одновременном применении ранолазина и других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, может возникнуть фармакодинамическое взаимодействие и повыситься риск развития желудочковых аритмий. К числу таких лекарственных средств относятся определенные антигистаминные препараты (например, терфенадин, астемизол, мизоластин), определенные противоаритмические средства (например, хинидин, дизопирамид, прокаинамид), а также эритромицин и трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, доксепин, амитриптилин).

Особые указания

Препарат Ранекса предназначен для постоянной терапии.Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин) рекомендуется титрация дозы. Препарат Ранекса противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК меньше 30 мл/мин).Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по классификации Чайлд-Пью) рекомендуется титрование дозы. Препарат Ранекса противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести.У пациентов пожилого возраста может наблюдаться усиление действия препарата Ранекса из-за возрастного снижения функции почек. Отмечается повышенная частота возникновения побочных эффектов.Подбор дозы для пациентов с массой тела менее 60 кг должен проводиться с осторожностью, т.к. случаи побочных эффектов у таких пациентов наблюдались чаще.Хроническая сердечная недостаточностьПодбор дозы для пациентов с хронической сердечной недостаточностью средней или тяжелой степени (III-IV функционального класса по классификации NYHA) следует проводить с осторожностью. Необходимо проводить частый мониторинг развития побочных эффектов, при необходимости дозу препарата следует уменьшить или отменить лечение.Удлинение интервала QTПопуляционный 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 равно повышению с 2 до 7 мс для диапазона концентраций в плазме крови, соответствующего дозе от 500 до 1000 мг ранолазина, принимаемой 2 раза /сут. 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 QT.Недостаточная активность изофермента CYP2D6Риск увеличения частоты возникновения побочных эффектов в указанных группах повышается у пациентов с недостаточной активностью изофермента CYP2D6 (пациенты с медленным метаболизмом) по сравнению с пациентами с нормальной способностью к метаболизации изофермента CYP2D6 (пациенты с быстрым метаболизмом). Меры предосторожности разработаны с учетом риска для пациентов с медленным метаболизмом изофермента CYP2D6 и являются необходимыми в случае, если статус метаболизма изофермента CYP2D6 неизвестен. Для пациентов с быстрым метаболизмом изофермента CYP2D6 нет необходимости в таких мерах предосторожности. У пациентов, с выявленным (например, путем генотипирования) или известным ранее интенсивным статусом метаболизма изофермента CYP2D6,

препарат Ранекса должен применяться с осторожностью в случае, если у пациента имеется сочетание нескольких перечисленных выше факторов риска.Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмамиИсследований о влиянии ранолазина на способность к вождению транспортными средствами и управлению механизмами не проводилось. Учитывая возможность развития таких побочных эффектов как головокружение, нечеткость зрения, спутанность сознания и галлюцинации, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

Беречь от детей