

პროდუქტის ზოგადი დახასიათება

1. პრეპარატის დასახელება

რანექსა® 500

500 მგ რანოლაზინი, პროლონგირებული მოქმედების ტაბლეტები

2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

ერთი ტაბლეტი შეიცავს 500 მგ რანოლაზინს.

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალი მოცემულია პარაგრაფში 6.1.

3. სამკურნალწამლო ფორმა

პროლონგირებული მოქმედების ტაბლეტები.

ღია ნარინჯისფერი ორმხრივამოზურცული ოვალური ფორმის აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები, ერთ მხარეს გრავირებით “500“, მეორე მხარე – გლუვი.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1 გამოყენების ჩვენება

პრეპარატი რანექსა® განკუთვნილია მოზრდილებში ქრონიკული სტენოკარდიის სამკურნალოდ.

4.2 დოზირება და გამოყენების წესი

დოზირება

პრეპარატი რანექსა® გამოდის 500 მგ და 1000 მგ პროლონგირებული მოქმედების ტაბლეტების ფორმით.

მოზრდილები: პრეპარატ რანექსას® რეკომენდებული საწყისი დოზა შეადგენს 500 მგ-ს ორჯერ დღე-ღამეში. საჭიროების შემთხვევაში, 2-4 კვირის შემდეგ დოზა შეიძლება გაიზარდოს 1000 მგ-მდე ორჯერ დღე-ღამეში. რეკომენდებული მაქსიმალური სადღეღამისო დოზა შეადგენს 1000 მგ-ს ორჯერ დღე-ღამეში (იხ. პარაგრაფი 5.1).

იმ შემთხვევაში, თუ ადგილი აქვს მკურნალობასთან დაკავშირებულ გვერდით მოქმედებას (მაგალითად, თავბრუსხვევა, გულისრევა ან ღებინება), შესაძლებელია გამართლებული იყოს პრეპარატ რანექსას® დოზის შემცირება. თუ დოზის შემცირების შემდეგ სიმპტომები არ ქრება, მკურნალობა უნდა შეწყდეს.

CYP3A4-ის და P-გლიკოპროტეინის (P-gp) ინჰიბიტორებით ერთდროულად მკურნალობა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ CYP3A4-ის საშუალო მოქმედების ინჰიბიტორებს (მაგალითად, დილთიაზემი, ფლუკონაზოლი, ერითრომიცინი) და P-gp-ის ინჰიბიტორებს

(მაგალითად, ვერაპამილი, ციკლოსპორინი), რეკომენდებულია დოზის გულდასმით შერჩევა (იხ. პარაგრაფები 4.4 და 4.5).

CYP3A4-ის ძლიერი მოქმედების ინჰიბიტორების ერთდროულად მიღება უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფები 4.3 და 4.5).

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა: თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი 30-80 მლ/წთ) რეკომენდებულია დოზის გულდასმით შერჩევა (იხ. პარაგრაფები 4.4, 4.8 და 5.2). პრეპარატი რანექსა® უკუნაჩვენებია თირკმელების ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებისთვის (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ) (იხ. პარაგრაფები 4.3 და 5.2).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა: ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია დოზის გულდასმით შერჩევა (იხ. პარაგრაფები 4.4 და 5.2). პრეპარატი რანექსა® უკუნაჩვენებია ღვიძლის საშუალო ან მძიმე ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის (იხ. პარაგრაფები 4.3 და 5.2).

ხანდაზმული პაციენტები: ხანდაზმული პაციენტებისთვის დოზის შერჩევა უნდა მოხდეს სიფრთხილის ზომების დაცვით (იხ. პარაგრაფი 4.4). ხანდაზმულ პაციენტებში შეიძლება აღინიშნოს რანოლაზინის მოქმედების გაძლიერება თირკმელების ფუნქციის ასაკობრივი დაქვეითების გამო (იხ. პარაგრაფი 5.2). ხანდაზმულ პაციენტებში აღინიშნება გვერდითი მოქმედების გამოვლენის მომატებული სიხშირე (იხ. პარაგრაფი 4.8).

დაბალი წონა: გვერდითი მოქმედების გამოვლენის მომატებული სიხშირე დამახასიათებელია დაბალწონიანი პაციენტებისათვის (≤ 60 კგ). ამ ჯგუფის პაციენტებში დოზის შერჩევა უნდა მოხდეს სიფრთხილის ზომების დაცვით (იხ. პარაგრაფები 4.4, 4.8 და 5.2).

გულის შეგუბებითი უკმარისობა (გშუ): საშუალო ან მძიმე ხარისხის გულის შეგუბებითი უკმარისობის მქონე პაციენტებში (III-IV კლასი NYHA-ს კლასიფიკაციით) დოზის შერჩევა უნდა მოხდეს სიფრთხილის ზომების დაცვით (იხ. პარაგრაფები 4.4 და 5.2).

პედიატრიული პროფილის პაციენტები

18 წლამდე ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებში პრეპარატ რანექსას® უსაფრთხოება და ეფექტიანობა დადგენილი არ არის. ინფორმაცია არ არსებობს.

გამოყენების წესი

რანექსას® ტაბლეტები მიიღება მთლიანად, არ დაფშვნათ, არ გადატეხოთ და არ დალეჭოთ ტაბლეტები. პრეპარატის მიღება შეიძლება საკვების მიღებისგან დამოუკიდებლად.

4.3 უკუჩვენება

- ჰიპერმგრძნობელობა მოქმედი ნივთიერების ან ნებისმიერი დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომლებიც ჩამოთვლილია პარაგრაფში 6.1.1.
- თირკმელების ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევა (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ) (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 5.2).
- ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ან მძიმე ხარისხის დარღვევა (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 5.2).
- CYP3A4-ის ძლიერი მოქმედების ინჰიბიტორების (მაგალითად, იტრაკონაზოლი, კეტოკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოზაკონაზოლი, აივ-პროთეაზას ინჰიბიტორები, კლარიტრომიცინი, ტელითრომიცინი, ნეფაზოდონი) ერთდროულად მიღება (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.5).
- Ia კლასის (მაგალითად, ქინიდინი) ან III კლასის (მაგალითად, დოფეტილიდი, სოტალოლი) ანტიარითმული საშუალებების, ამიოდარონის გარდა, ერთდროულად მიღება.

4.4 განსაკუთრებული მითითებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას

საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა რანოლაზინის დანიშვნის ან დოზის გაზრდის შემთხვევაში პაციენტებში, რომლებშიც მოსალოდნელია ამ მოქმედი ნივთიერების მოქმედების გაძლიერება:

- CYP3A4-ის საშუალო მოქმედების ინჰიბიტორების ერთდროულად მიღება (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.5).
- P-gp-ის ინჰიბიტორების ერთდროულად მიღება (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.5).
- ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ხარისხის დარღვევა (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 5.2).
- თირკმელების ფუნქციის საშუალო და მძიმე ხარისხის დარღვევა (კრეატინინის კლირენსი $30-80$ მლ/წთ) (იხ. პარაგრაფები 4.2, 4.8 და 5.2).
- ხანდაზმული პაციენტები (იხ. პარაგრაფები 4.2, 4.8 და 5.2).
- დაბალი წონა (≤ 60 კგ) (იხ. პარაგრაფები 4.2, 4.8 და 5.2).
- გულის საშუალო ან მძიმე ხარისხის შეგუბებითი უკმარისობა (III-IV კლასი NYHA-ს კლასიფიკაციით) (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 5.2).

ჩამოთვლილიდან რამდენიმე ფაქტორის მქონე პაციენტებში მოსალოდნელია მოქმედების დამატებითი გაძლიერება. შესაძლებელია, დოზადამოკიდებული გვერდითი მოქმედების გამოვლენა. ჩამოთვლილიდან რამდენიმე ფაქტორის მქონე პაციენტებში პრეპარატ რანექსას® გამოყენებისას საჭიროა გვერდითი მოქმედების ხშირი მონიტორინგი, საჭიროების შემთხვევაში დოზა უნდა შემცირდეს ან შეწყდეს თერაპია.

ზემოქმედების გაძლიერების რისკი, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს გვერდითი მოქმედების გამოვლენის სიხშირის გაზრდა აღნიშნულ ქვეჯგუფებში, იზრდება პაციენტებში CYP2D6 არასაკმარისი აქტივობით (პაციენტები დაქვეითებული მეტაბოლიზმით), იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც აღნიშნებათ CYP2D6-ის

მეტაბოლიზმის ნორმალური აქტივობა (პაციენტები ინტენსიური მეტაბოლიზმით) (იხ. პარაგრაფი 5.2). ზემოაღნიშნული სიფრთხილის ზომები შემუშავებულია CYP2D6-ის დაქვეითებული მეტაბოლიზმის მქონე პაციენტების რისკის გათვალისწინებით და აუცილებელია იმ შემთხვევაში, თუ CYP2D6-ის მეტაბოლიზმის სტატუსი უცნობია. CYP2D6-ის ინტენსიური მეტაბოლიზმის მქონე პაციენტებში აღნიშნული სიფრთხილის ზომების აუცილებლობა ნაკლებია. დადგენილი (მაგალითად, გენოტიპირების გზით) ან ცნობილი CYP2D6-ის მეტაბოლიზმის ინტენსიური სტატუსის მქონე პაციენტებში პრეპარატ რანექსას® გამოყენება შეიძლება სიფრთხილით იმ შემთხვევაში, თუ ადგილი აქვს ზემოთ ჩამოთვლილიდან რამდენიმე რისკ-ფაქტორს.

QT ინტერვალის გახანგრძლივება: რანოლაზინი აბლოკირებს დინებას კალიუმის არხებში I_{Kr} და ახანგრძლივებს QTc ინტერვალს, ამასთან, ეს ეფექტი დამოკიდებულია დოზაზე. პაციენტებისა და ჯანმრთელი მოხალისეების კვლევის შედეგად მიღებული გაერთიანებული მონაცემების პოპულაციური ანალიზი აჩვენებს, რომ პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციაზე QTc ინტერვალის ხანგრძლივობის დამოკიდებულების წრფივის დახრილობა შეიძლება შეფასდეს, როგორც 2,4 მს 1000 ნგ/მლ-ზე, რაც დაახლოებით უდრის 2-დან 7 მს-მდე მომატებას პლაზმაში რანოლაზინის კონცენტრაციის მაჩვენებლების დიაპაზონისთვის მისი დანიშვნისას 500-დან 1000 მგ-მდე დოზით ორჯერ დღე-ღამეში. შესაბამისად, საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა ანამნეზში QT ინტერვალის თანდაყოლილი გახანგრძლივების სინდრომის მქონე პაციენტებში, პაციენტის ოჯახურ ანამნეზში QT ინტერვალის გახანგრძლივების არსებობის შემთხვევაში, პაციენტებში QT ინტერვალის ცნობილი შეძენილი გახანგრძლივებით, ასევე პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ მკურნალობა QTc ინტერვალზე გავლენის მქონე პრეპარატებით (ასევე, იხ. პარაგრაფი 4.5).

სამკურნალო ურთიერთქმედება: CYP3A4 აქტივობის ინდუქტორებთან ერთდროულად მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს პრეპარატის ეფექტიანობის დაქვეითება. პრეპარატ რანექსას® გამოყენება არ შეიძლება პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ მკურნალობა CYP3A4 აქტივობის ინდუქტორებით (მაგალითად, რიფამპიცინი, ფენიტოინი, ფენობარბიტალი, კარბამაზეპინი, კრაზანა) (იხ. პარაგრაფი 4.5).

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა: თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება აღინიშნება ასაკთან ერთად, ამიტომ მნიშვნელოვანია მისი რეგულარული კონტროლი რანოლაზინით მკურნალობის დროს (იხ. პარაგრაფები 4.2, 4.3, 4.8 და 5.2).

ნატრიუმი: მოცემული სამკურნალო საშუალების პროლონგირებული მოქმედების ერთი ტაბლეტი შეიცავს 1 მმოლზე (23 მგ) ნაკლებ ნატრიუმს, ე.ი. შეიძლება ჩაითვალოს, რომ “პრაქტიკულად არ შეიცავს ნატრიუმს”.

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

სხვა სამკურნალო საშუალებების გავლენა რანოლაზინის მოქმედებაზე

CYP3A4-ის ან P-gp-ის ინჰიბიტორები: რანოლაზინი არის ციტოქრომ CYP3A4-ის სუბსტრატი. CYP3A4-ის ინჰიბიტორები ზრდის პლაზმაში რანოლაზინის კონცენტრაციას. პლაზმაში კონცენტრაციის გაზრდით ასევე შეიძლება გაძლიერდეს შესაძლო დოზადამოკიდებული არასასურველი მოვლენები (მაგალითად, გულისრევა, თავბრუსხვევა). ორჯერ დღე-ღამეში 200 მგ კეტოკონაზოლის ერთდროულად მიღება ზრდის რანოლაზინის AUC მაჩვენებელს 3,0-3,9-ჯერ რანოლაზინით მკურნალობის დროს. რანოლაზინისა და CYP3A4-ის ძლიერი მოქმედების ინჰიბიტორების (მაგალითად, იტრაკონაზოლი, კეტოკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოზაკონაზოლი, აივ-პროთეაზის ინჰიბიტორები, კლარიტრომიცინი, ტელიტრომიცინი, ნეფაზოდონი) ერთდროულად მიღება უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფი 4.3). ასევე, CYP3A4-ის ძლიერი მოქმედების ინჰიბიტორს წარმოადგენს გრეიფრუტის წვენი.

დილთიაზემი (180-360 მგ ერთხელ დღე-ღამეში), CYP3A4-ის საშუალო მოქმედების ინჰიბიტორი, დოზაზე დამოკიდებით იწვევს რანოლაზინის წონასწორული კონცენტრაციის საშუალო მნიშვნელობების მომატებას 1,5-2,4-ჯერ. პაციენტებისათვის, რომლებიც იღებენ დილთიაზემს და CYP3A4-ის საშუალო მოქმედების სხვა ინჰიბიტორებს (მაგალითად, ერიტრომიცინს, ფლუკონაზოლს), რეკომენდებულია პრეპარატ რანექსას® დოზის გულდასმით შერჩევა. შეიძლება, საჭირო გახდეს პრეპარატ რანექსას® დოზის შემცირება (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.4).

რანოლაზინი წარმოადგენს P-gp-ის სუბსტრატს. P-gp-ის ინჰიბიტორები (მაგალითად, ციკლოსპორინი, ვერაპამილი) ზრდის პლაზმაში რანოლაზინის კონცენტრაციას. ვერაპამილი (120 მგ სამჯერ დღე-ღამეში) ზრდის რანოლაზინის წონასწორული კონცენტრაციის მნიშვნელობას 2,2-ჯერ. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ P-gp-ის ინჰიბიტორებს, რეკომენდებულია პრეპარატ რანექსას® დოზის გულდასმით შერჩევა. შეიძლება, საჭირო გახდეს რანექსას® დოზის შემცირება (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.4).

CYP3A4-ის ინდუქტორები: რიფამპიცინი (600 მგ ერთხელ დღე-ღამეში) ამცირებს რანოლაზინის წონასწორული კონცენტრაციის მნიშვნელობებს დაახლოებით 95%-ით. რეკომენდებული არ არის პრეპარატ რანექსათი® მკურნალობის დაწყება CYP3A4-ის ინდუქტორების (მაგალითად, რიფამპიცინი, ფენიტოინი, ფენობარბიტალი, კარბამაზეპინი, კრაზანა) მიღების დროს (იხ. პარაგრაფი 4.4).

CYP2D6-ის ინჰიბიტორები: რანოლაზინი ნაწილობრივ მეტაბოლიზდება CYP2D6-ით; ამიტომ, ამ ფერმენტის ინჰიბიტორებმა შეიძლება გაზარდოს პლაზმაში რანოლაზინის კონცენტრაცია. CYP2D6-ის ძლიერმოქმედი ინჰიბიტორი პაროქსეტინი დოზით 20 მგ ერთხელ დღე-ღამეში, ზრდის წონასწორულ მდგომარეობაში პლაზმაში რანოლაზინის

კონცენტრაციის საშუალო მაჩვენებლებს დაახლოებით 1.2-ჯერ (1000 მგ რანოლაზინის მიღებისას ორჯერ დღე-ღამეში). დოზის კორექტირებას არ საჭიროებს. ორჯერ დღე-ღამეში 500 მგ დოზით CYP2D6-ის ძლიერმოქმედ ინჰიბიტორთან ერთდროულად მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს რანოლაზინის AUC მაჩვენებლის მომატება დაახლოებით 62%-ით.

რანოლაზინის გავლენა სხვა სამკურნალო საშუალებებზე

რანოლაზინი წარმოადგენს P-gp-ის ინჰიბიტორს, რომელსაც გააჩნია საშუალოდ მაღალი ხარისხის მოქმედების გამოხატულება, და CYP3A4-ის სუსტ ინჰიბიტორს, და შესაბამისად, შეიძლება გაზარდოს პლაზმაში P-gp-ის ან CYP3A4-ის სუბსტრატების კონცენტრაცია. შეიძლება გაიზარდოს P-gp-ის მიერ ტრანსპორტირებული სამკურნალო საშუალებების განაწილება.

შეიძლება საჭირო გახდეს CYP3A4-ის მგრძნობიარე სუბსტრატების (მაგალითად, სიმვასტატინი, ლოვასტატინი) და CYP3A4-ის ვიწრო თერაპიული დიაპაზონის სუბსტრატების (მაგალითად, ციკლოსპორინი, ტაკროლიმუსი, სიროლიმუსი, ევეროლიმუსი) დოზის კორექცია, რადგან პრეპარატ რანექსას® შეუძლია პლაზმაში ამ სამკურნალო საშუალებების კონცენტრაციის გაზრდა.

არსებული მონაცემები ადასტურებს, რომ რანოლაზინი არის CYP2D6-ის სუსტი ინჰიბიტორი. დღე-ღამეში ორჯერ 750 მგ დოზით პრეპარატ რანექსას® მიღება ზრდის პლაზმაში მეტოპროლოლის კონცენტრაციას 1.8-ჯერ. ამიტომ, პრეპარატ რანექსასთან® ერთდროულად მიღებისას შეიძლება გაძლიერდეს მეტოპროლოლის ან CYP2D6-ის სხვა სუბსტრატების (მაგალითად, პროპაფენონის და ფლეკაინიდის ან, უფრო ნაკლები ხარისხით, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებისა და ნეიროლეპტიკების) მოქმედება, რაც შეიძლება საჭიროებდეს ამ საშუალებების დოზის შემცირებას.

CYP2B6-ის ინჰიბირების პოტენციალი დადგენილი არ არის. CYP2B6-ის სუბსტრატებთან (მაგალითად, ბუპროპიონი, ეფავირენცი, ციკლოფოსფამიდი) ერთდროულად დანიშვნისას რეკომენდებულია სიფრთხილის ზომების დაცვა.

დიგოქსინი: არსებობს ცნობები პლაზმაში დიგოქსინის კონცენტრაციის მომატების შესახებ საშუალოდ 1.5-ჯერ დიგოქსინისა და პრეპარატ რანექსას® ერთდროულად მიღების შემთხვევაში. ამიტომ, საჭიროა დიგოქსინის დონის მონიტორინგი პრეპარატ რანექსას® გამოყენებით თერაპიის დასაწყისში და დასრულებისას.

სიმვასტატინი: სიმვასტატინის მეტაბოლიზმი და კლირენსი უფრო მეტად დამოკიდებულია იზოფერმენტ CYP3A4-ზე. დღე-ღამეში ორჯერ 1000 მგ დოზით პრეპარატ რანექსას® მიღება ზრდის პლაზმაში სიმვასტატინის ლაქტონის და სიმვასტატინის მჟავის კონცენტრაციას დაახლოებით ორჯერ. სიმვასტატინის მაღალი დოზების მიღებას შეიძლება თან ახლდეს რაბდომიოლიზი, პოსტმარკეტინგული გამოყენების პერიოდში აღინიშნა რაბდომიოლიზის

შემთხვევები პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ რანექსას® და სიმვასტატინს. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ პრეპარატ რანექსას® ნებისმიერ დოზას, სიმვასტატინის დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 20 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში.

ატორვასტატინი: დღე-ღამეში ორჯერ 1000 მგ დოზით პრეპარატ რანექსას® მიღება ზრდის დღე-ღამეში ერთხელ 80 მგ დოზით ატორვასტატინის C_{max} და AUC მაჩვენებლებს შესაბამისად 1.4-ჯერ და 1.3-ჯერ და ცვლის ატორვასტატინის მეტაბოლიტების C_{max} და AUC-ს 35%-ზე ნაკლებით. პრეპარატ რანექსას® მიღებისას შეიძლება საჭირო გახდეს ატორვასტატინის დოზის შეზღუდვა და სათანადო კლინიკური დაკვირვების ჩატარება.

პრეპარატ რანექსას® მიღებისას ასევე, შეიძლება განხილული იქნას სხვა სტატინების დოზის შემცირების შესაძლებლობა, რომლებიც მეტაბოლიზდება CYP3A4-ის საშუალებით (მაგალითად, ლოვასტატინი).

ტაკროლიმუსი, ციკლოსპორინი, სიროლიმუსი, ევეროლიმუსი: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ტაკროლიმუსს (იზოფერმენტ CYP3A4-ის სუბსტრატს), აღინიშნა პლაზმაში ამ უკანასკნელის კონცენტრაციის გაზრდა რანოლაზინის მიღების შემდეგ. პრეპარატ რანექსას® დანიშვნისას პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ტაკროლიმუსს, რეკომენდებულია პლაზმაში ტაკროლიმუსის კონცენტრაციის კონტროლი და, საჭიროების შემთხვევაში, მისი დოზის კორექტირება. ასევე, ეს ზომა რეკომენდებულია CYP3A4-ის ვიწრო თერაპიული დიაპაზონის სხვა სუბსტრატების (მაგალითად, ციკლოსპორინი, სიროლიმუსი, ევეროლიმუსი) გამოყენებისას.

სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც ტრანსპორტირდება ორგანული კატიონები 2-ის ტრანსპორტიორის საშუალებით (OCT2): ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში დღე-ღამეში ორჯერ 500 მგ და 1000 მგ დოზით პრეპარატ რანექსას® ერთდროულად დანიშვნისას სისხლის პლაზმაში მეტფორმინის კონცენტრაცია (1000 მგ ორჯერ დღე-ღამეში) გაიზარდა შესაბამისად 1.4 და 1.8-ჯერ. OCT2-ის სხვა სუბსტრატების, მათ შორის, და არამხოლოდ პინდოლოლის და ვარენიკლინის, კონცენტრაცია შეიძლება ანალოგიურად გაიზარდოს.

არსებობს თეორიული რისკი, რომ რანოლაზინით და QTc ინტერვალის გამახანგრძლივებელი სხვა პრეპარატებით ერთდროულად მკურნალობისას შეიძლება გამოვლინდეს ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება და გაიზარდოს პარკუჭოვანი არითმიების განვითარების რისკი. ამ პრეპარატების რიცხვს მიეკუთვნება გარკვეული ანტიჰისტამინური პრეპარატები (მაგალითად, ტერფენადინი, ასტემიზოლი, მიზოლასტინი), გარკვეული ანტიარითმული საშუალებები (მაგალითად, ქინიდინი, დიჰოპირამიდი, პროკაინამიდი), ერითრომიცინი და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (მაგალითად, იმიპრამინი, დოქსეპინი, ამიტრიპტილინი).

4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია

ორსულობა. ორსულებში რანოლაზინის გამოყენების შესახებ ცნობები შეზღუდულია. ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში გამოვლენილია ემბრიოტოქსიკურობა (იხ. პარაგრაფი 5.3). ადამიანისთვის პოტენციური რისკი ცნობილი არ არის. ორსულობის დროს პრეპარატ რანექსას® გამოყენება არ შეიძლება, უკიდურესი აუცილებლობის შემთხვევების გარდა.

ძუძუთი კვება. ცნობილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა რანოლაზინი დედის რძეში. არსებული ფარმაკოდინამიკური/ტოქსიოლოგიური ცნობები მოწმობს, რომ რანოლაზინი გამოიყოფა დედის რძეში (დეტალურად იხილეთ პარაგრაფში 5.3). ძუძუთი კვების პერიოდში ბავშვისთვის რისკის გამორიცხვა არ შეიძლება. პრეპარატი რანექსა® არ უნდა მიიღონ ქალებმა ძუძუთი კვების პერიოდში.

ფერტილობა: ცხოველებზე ჩატარებული კვლევებით არ არის გამოვლენილი პრეპარატის რაიმე მავნე გავლენა ფერტილობაზე (იხ. პარაგრაფი 5.3). ადამიანის ფერტილობაზე რანოლაზინის მოქმედება ცნობილი არ არის.

4.7 ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

ავტომობილის მართვის და ტექნიკის გამოყენების უნარზე პრეპარატ რანექსას® ზემოქმედების კვლევები არ არის ჩატარებული. მოცემულმა პრეპარატმა შეიძლება გამოიწვიოს თავბრუსხვევა, არამკვეთრი მხედველობა, დიპლოპია, ცნობიერების არევის მდგომარეობა, კოორდინაციის დარღვევა და ჰალუცინაციები (იხ. პარაგრაფი 4.8), რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე.

4.8 გვერდითი მოქმედება

გვერდით მოქმედებას, რომელიც აღინიშნება პაციენტებში პრეპარატ რანექსას® მიღებისას, ჩვეულებრივ ახასიათებს მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის გამოხატულობა და ხშირად ვითარდება მკურნალობის დაწყებიდან პირველი 2 კვირის განმავლობაში. მონაცემები გვერდითი მოქმედების შესახებ მიღებულია კლინიკური შემუშვების პროგრამის III ფაზის პროცესში, რომელიც ითვალისწინებდა კვლევას ქრონიკული სტენოკარდიის მქონე 1030 პაციენტის მონაწილეობით, რომლებსაც უტარდებოდათ მკურნალობა პრეპარატ რანექსათი®.

ქვემოთ მითითებულია არასასურველი მოვლენები, რომლებსაც, სულ მცირე, აქვს შესაძლო კავშირი თერაპიასთან, ორგანოთა სისტემების, ორგანოთა კლასების კლასიფიკაციის და აბსოლუტური სიხშირის მითითებით. სიხშირე განისაზღვრება შემდეგი კატეგორიების მიხედვით: ძალიან ხშირად ($\geq 1/10$), ხშირად ($\geq 1/100$ - $<1/10$), ზოგჯერ ($\geq 1/1,000$ - $<1/100$), იშვიათად ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$) და ძალიან იშვიათად ($<1/10\ 000$).

მეტაბოლიზმისა და კვების დარღვევები

ზოგჯერ: ანორექსია, მადის დაქვეითება, დეჰიდრატაცია.

იშვიათად: ჰიპონატრიემია.

ფსიქიკური დარღვევები

ზოგჯერ: შფოთვის შეგრძნება, უძილობა, ცნობიერების არევის მდგომარეობა, ჰალუცინაცია.

იშვიათად: დეზორიენტაცია.

დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ

ხშირად: თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი.

ზოგჯერ: ლეტარგია, გულის წასვლა, ჰიპესთეზია, ძილიანობა, ტრემორი, პოსტურალური თავბრუსხვევა, პარესთეზია.

იშვიათად: ამნეზია, ცნობიერების დაბინდვა, გონების დაკარგვა, კოორდინაციის დარღვევა, სიარულის დარღვევა, პაროსმია.

უცნობია: მიოკლონია.

დარღვევები მხედველობის ორგანოს მხრივ

ზოგჯერ: არამკვეთრი მხედველობა, მხედველობის დარღვევა, დიპლოპია.

დარღვევები სმენის ორგანოსა და ლაბირინთის მხრივ

ზოგჯერ: ვერტიგო, ტინიტუსი.

იშვიათად: სმენის დაქვეითება.

დარღვევები სისხლძარღვების მხრივ

ზოგჯერ: წამოხურება, არტერიული ჰიპოტენზია.

იშვიათად: კიდურების პერიფერიული გაცივება, ორთოსტატული ჰიპოტენზია.

დარღვევები სასუნთქი ორგანოების, გულ-მკერდისა და შუასაყარის მხრივ

ზოგჯერ: ქოშინი, ხველა, სისხლდენა ცხვირიდან.

იშვიათად: ყელში მოჭერის შეგრძნება.

დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ

ხშირად: შეკრულობა, გულისრევა, ღებინება.

ზოგჯერ: მუცლის ტკივილი, სიმშრალე პირის ღრუში, დისპეფსია, მეტეორიზმი, დისკომფორტი კუჭის არეში.

იშვიათად: პანკრეატიტი, ეროზიული დუოდენიტი, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ჰიპესთეზია.

დარღვევები კანისა და კანქვეშა უჯრედის მხრივ

ზოგჯერ: ქავილი, ჰიპერჰიდროზი.

იშვიათად: ანგიონევროზული შეშუპება, ალერგიული დერმატიტი, ჭინჭრის ციება, ცივი ოფლი, გამონაყარი.

დარღვევები ჩონჩხის კუნთების, ძვლებისა და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ

ზოგჯერ: კიდურების ტკივილი, კუნთების კრუნჩხვა, სახსრების შეშუპება, კუნთების სისუსტე.

დარღვევები თირკმელებისა და საშარდე გზების მხრივ

ზოგჯერ: დიზურია, ჰემატურია, ქრომატურია.

იშვიათად: თირკმელების მწვავე უკმარისობა, შარდის შეკავება.

დარღვევები რეპროდუქციული სისტემისა და სარძევე ჯირკვლების მხრივ

იშვიათად: ერექტიური დისფუნქცია.

ზოგადი დარღვევები და რეაქციები პრეპარატის შეყვანის ადგილზე

ხშირად: ასთენია.

ზოგჯერ: დაღლილობა, პერიფერიული შეშუპება.

ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემები

ზოგჯერ: სისხლში კრეატინინის დონის მომატება, სისხლში შარდოვანას დონის მომატება, კორექტირებული QT ინტერვალის გახანგრძლივება, თრომბოციტების ან ლეიკოციტების რაოდენობის მომატება, წონის დაკლება.

იშვიათად: ღვიძლის ფერმენტების დონის მომატება.

გვერდითი მოქმედების პროფილი მთლიანობაში არის კვლევაში MERLIN-TIMI 36 მიღებული პროფილის მსგავსი. ამ გრძელვადიანი კვლევით ასევე ცნობილია თირკმელების მწვავე უკმარისობის გამოვლენის შესახებ, 1%-ზე ნაკლები სიხშირით, პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს და რანოლაზინს. იმ პაციენტების მიმართ ჩატარებული შეფასება, რომლებიც შეიძლება წარმოადგენდნენ გვერდითი მოქმედების გამოვლენის მომატებული რისკის ჯგუფს სტენოკარდიის სამკურნალო სხვა პრეპარატებით თერაპიის დროს, ე.ი. დიაბეტის, I და II კლასის გულის უკმარისობის ან სასუნთქი გზების ობსტრუქციული დაავადებების მქონე პაციენტების შეფასება ადასტურებს, რომ ეს მდგომარეობები არ იყო დაკავშირებული გვერდითი მოქმედების გამოვლენის სიხშირის კლინიკურად მნიშვნელოვან მომატებასთან.

გვერდითი მოქმედების გამოვლენის სიხშირის მომატება აღინიშნებოდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ რანოლაზინს კვლევაში RIVER-PCI (იხ. პარაგრაფი 5.1). ამ კვლევაში კორონარულ სისხლძარღვებზე ტრანსდერმალური ჩარევის (PCI) შემდეგ არასრული რევასკულარიზაციის შემთხვევაში პაციენტები იღებდნენ 1000 მგ-მდე რანოლაზინს ორჯერ დღე-ღამეში ან პლაცებოს დაახლოებით 70 კვირის განმავლობაში. ამ კვლევაში გულის

შეგუბებითი უკმარისობის შეტყობინებების მაღალი სიხშირე აღინიშნებოდა რანოლაზინის ჯგუფში (2.2%, 1.0%-თან შედარებით პლაცებოს ჯგუფში).

ტრანზიტორული იშემიური შეტევები უფრო ხშირად განვითარდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ რანოლაზინს დოზით 1000 მგ ორჯერ დღე-ღამეში, პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით (შესაბამისად, 1.0%, 0.2%-თან შედარებით); თუმცა, ინსულტის გამოვლენის სიხშირე არ განსხვავდებოდა ამ თერაპიულ ჯგუფებს შორის (1.7% რანოლაზინის ჯგუფში, 1.5%-თან შედარებით პლაცებოს ჯგუფში).

ხანდაზმული ასაკი, თირკმელების ფუნქციის დარღვევა და დაბალი წონა: ზოგადად, არასასურველი მოვლენები უფრო ხშირად ვლინდებოდა ხანდაზმულ პაციენტებში და თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში; მაგრამ, ამ ქვეჯგუფებში მოვლენების ტიპები იყო საერთო პოპულაციაში აღნიშნულის მსგავსი. ყველაზე ხშირად აღნიშნულ მოვლენებს შორის პრეპარატ რანექსას® მიღების დროს შემდეგი რეაქციები უფრო ხშირად გვხვდება ხანდაზმულებში (≥ 75 წელი), ვიდრე უფრო ახალგაზრდა პაციენტში (75 წელი): შეკრულობა (8%, 5%-თან შედარებით), გულისრევა (6%, 3%-თან შედარებით), არტერიული ჰიპოტენზია (5%, 1%-თან შედარებით) და ღებინება (4%, 1%-თან შედარებით).

თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი ≥ 30 -80 მლ/წთ), თირკმელების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებთან შედარებით (კრეატინინის კლირენსი > 80 მლ/წთ), ყველაზე ხშირად გამოვლენილ მოვლენებს (პლაცებო-კორექტირებული სიხშირეების მითითებით) მიეკუთვნება: შეკრულობა (8%, 4%-თან შედარებით), თავბრუსხვევა (7%, 5%-თან შედარებით) და გულისრევა (4%, 2%-თან შედარებით).

როგორც წესი, სხეულის დაბალი მასის მქონე პაციენტებში (≤ 60 კგ) აღნიშნული არასასურველი მოვლენების ტიპი და სიხშირე უფრო მაღალი წონის პაციენტებში (> 60 კგ) ანალოგიური ეფექტების მსგავსია; მაგრამ, შემდეგი ხშირი გვერდითი მოქმედების პლაცებო-კორექტირებული სიხშირეები იყო უფრო მაღალი სხეულის დაბალი მასის მქონე პაციენტებში: გულისრევა (14%, 2%-თან შედარებით), ღებინება (6%, 1%-თან შედარებით) და არტერიული ჰიპოტენზია (4%, 2%-თან შედარებით).

კვლევის ლაბორატორიული მეთოდების მონაცემები: ჯანმრთელ პირებში და პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ რანექსას®, აღინიშნებოდა შრატში კრეატინინის დონის მცირე, კლინიკურად უმნიშვნელო, შექცევადი მომატება. ეს არ იყო დაკავშირებული თირკმელების ტოქსიკურობასთან. ჯანმრთელ მოხალისეებში თირკმელების ფუნქციის კვლევებმა აჩვენა კრეატინინის კლირენსის დაქვეითება გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის შეცვლის გარეშე, რაც დაკავშირებულია კრეატინინის თირკმლისმიერი მილაკოვანი სეკრეციის შეკავებასთან.

შეტყობინება შესაძლო არასასურველი რეაქციების შესახებ

პრეპარატის რეგისტრაციის შემდეგ შესაძლო არასასურველი რეაქციების შესახებ შეტყობინება ასრულებს მნიშვნელოვან როლს. ეს გვადლევს შესაძლებლობას, გავაგრძელოთ დაკვირვება “სარგებელი/რისკის“ თანაფარდობაზე ამ სამკურნალო საშუალებასთან დაკავშირებით. ჯანდაცვის სისტემის მუშაკებს მოეთხოვებათ შეტყობინების გაგზავნა ნებისმიერი შესაძლო არასასურველი რეაქციის შესახებ.

4.9 დოზის გადაჭარბება

პერორალურად მიღებისას მაღალი დოზის ასატანობის კვლევებში სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში თავბრუსხვევის, გულისრევისა და ღებინების სიხშირე იზრდებოდა დოზის მიხედვით. ინტრავენური შეყვანის შემთხვევაში დოზის გადაჭარბების გავლენის კვლევებში ჯანმრთელ მოხალისეებში, გარდა ამ არასასურველი მოვლენებისა, აღინიშნებოდა დიპლოპია, ლეტარგია და გულის წასვლა. დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში საჭიროა პაციენტის გულდასმით დაკვირვება, რეკომენდებულია სიმპტომური და შემანარჩუნებელი მკურნალობა.

ვინაიდან რანოლაზინის დაახლოებით 62% უკავშირდება პლაზმის ცილებს, ჰემოდიალიზის პროცესში სრული გამოყოფა ნაკლებად სავარაუდოა.

პოსტმარკეტინგული გამოყენების პერიოდში არსებული გამოცდილების თანახმად მიღებულია ცნობები პრეპარატ რანექსას® ცალკეული პრეპარატის ან სხვა პრეპარატებთან კომბინაციაში დოზის განზრახ გადაჭარბების შესახებ, რაც იწვევდა ლეტალურ შედეგს.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: სხვა საგულე საშუალებები, ათქ კოდი: C01EB18

მოქმედების მექანიზმი: რანოლაზინის მოქმედების მექანიზმი მნიშვნელოვანი ხარისხით უცნობია. რანოლაზინის რიგი ანტიანგინალური მოქმედება შეიძლება აიხსნას გულის უჯრედებში ნატრიუმის გვიანი დინების ინჰიბირებით. ეს ამცირებს ნატრიუმის უჯრედშიდა დაგროვებას, და შედეგად ამცირებს კალციუმის უჯრედშიდა იონების სიჭარბეს. ითვლება, რომ რანოლაზინი, ნატრიუმის გვიანი დინების დაქვეითებით, ამცირებს იონების უჯრედშიდა დისბალანსს იშემიის დროს. მოსალოდნელია, რომ უჯრედშიდა კალციუმის სიჭარბის ასეთი დაქვეითება ხელს შეუწყობს მიოკარდიუმის მოდუნებას და, შედეგად, შეამცირებს მარცხენა პარკუჭის დიასტოლურ რიგიდობას. რანოლაზინის მოქმედების ქვეშ ნატრიუმის გვიანი დინების შეფერხების კლინიკურ ნიშანს წარმოადგენს QTc ინტერვალის მნიშვნელოვანი შემცირება და დადებითი გავლენა დიასტოლურ მოდუნებაზე, რომელიც გამოვლინდა ღია კვლევაში გახანგრძლივებული QT ინტერვალის სინდრომის მქონე 5 პაციენტის მონაწილეობით (პაციენტები LQT-3 სინდრომით SCN5A ΔKPQ გენის მუტაციით).

პრეპარატის ეს ეფექტები არ არის დამოკიდებული გულის შეკუმშვათა სიხშირის შემცირებაზე, არტერიულ წნევაზე ან სისხლძარღვების გაფართოებაზე.

ფარმაკოდინამიკური მოქმედება

ზემოქმედება ჰემოდინამიკაზე: პაციენტებში, რომლებიც კონტროლირებული კვლევების ფარგლებში იღებდნენ რანოლაზინს ცალკე ან სტენოკარდიის სამკურნალო სხვა პრეპარატებთან კომბინაციაში, აღინიშნა გულის შეკუმშვათა საშუალო სიხშირის (<2 დარტყმა წუთში) და საშუალო სისტოლური არტერიული წნევის (<3 მმ ვწყ.სვ.) მინიმალური შემცირება.

ელექტროკარდიოგრაფიაზე გამოვლენილი ეფექტები: პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ რანექსას®, აღინიშნებოდა QTc ინტერვალის გახანგრძლივება, რაც დამოკიდებულია დოზაზე და პლაზმურ კონცენტრაციაზე (დაახლოებით 6 მს 1000 მგ-ის ორჯერ დღე-ღამეში მიღებისას), T კბილის ამპლიტუდის შემცირება და, ზოგ შემთხვევაში, ორკუბიანი T კბილი. ითვლება, რომ რანოლაზინის აღნიშნული გავლენა ელექტროკარდიოგრამის ჩვენებებზე, რომლებიც მიღებულია სხეულის ზედაპირიდან, არის კალიუმის სწრაფი დინების შენელების შედეგი, რომელიც ახანგრძლივებს მოქმედების პარკუჭოვან პოტენციალს, ასევე გვიანი ნატრიუმის დინების ინჰიბირების შედეგი, რომელიც ამცირებს მოქმედების პარკუჭოვან პოტენციალს. 1308 პაციენტსა და ჯანმრთელ მოხალისეზე ჩატარებულმა გაერთიანებული მონაცემების პოპულაციურმა ანალიზმა აჩვენა QTc-ის საშუალო გახანგრძლივება საბაზისო დონის მიმართ 2.4 მს-ით 1000 ნგ/მლ რანოლაზინზე სისხლის პლაზმაში. მოცემული მნიშვნელობა შეესაბამება საყრდენი კლინიკური კვლევების პროცესში მიღებულ მონაცემებს, რომელთა თანახმადაც QTcF საშუალო ცვლილება საწყის დონესთან შედარებით (კორექცია ფრიდერიჩის ფორმულის მიხედვით) დღე-ღამეში ორჯერ 500 და 750 მგ-ის მიღების შემდეგ შესაბამისად შეადგენდა 1.9 და 4.9 მწამს. წრფივის დახრილობა უფრო მაღალი იყო ღვიძლის ფუნქციის კლინიკურად მნიშვნელოვანი დარღვევის მქონე პაციენტებში.

დიდი კვლევის შედეგებით (MERLIN-TIMI 36), რომელიც ჩატარდა 6560 პაციენტზე UA/NSTEMI ACS-ით, არ იყო გამოვლენილი განსხვავებები პრეპარატ რანექსას® და პლაცებოს შორის ნებისმიერი მიზეზით სიკვდილიანობის (რანოლაზინის/პლაცებოს ფარდობითი რისკი შეადგენდა 0,99), გულით მოულოდნელი სიკვდილის (რანოლაზინის/პლაცებოს ფარდობითი რისკი შეადგენდა 0,87) ან რეგისტრირებული სიმპტომური არითმიების გამოვლენის სიხშირის (3.0%, 3.1%-თან შედარებით) რისკის მიმართ.

კვლევაში MERLIN-TIMI 36 3162 პაციენტში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ რანექსას® 7-დღიანი ჰოლტერის მონიტორინგის ფარგლებში, არ იყო დაფიქსირებული რაიმე პროარითმული მოქმედება. პაციენტებისთვის, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ რანექსას®,

აღინიშნებოდა არითმიების გამოვლენის მნიშვნელოვნად დაბალი სიხშირე (80%) პლაცებოსთან შედარებით (87%), მათ შორის პარკუჭოვანი ტაქიკარდია ≥ 8 დარტყმა (5%, 8%-თან შედარებით).

კლინიკური ეფექტიანობა და უსაფრთხოება: კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა პრეპარატი რანექსას® ეფექტიანობა და უსაფრთხოება ქრონიკული სტენოკარდიის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ გამოყენებისას, როგორც მონოთერაპიაში, ასევე იმ შემთხვევებში, როდესაც სხვა ანტიანგინალური საშუალებების ეფექტიანობა იყო არასაკმარისი.

ძირითად კვლევაში, CARISA, პრეპარატი რანექსას® გამოყენებული იქნა ერთხელ დღე-ღამეში 50 მგ ათენოლოლით, ან ერთხელ დღე-ღამეში 5 მგ ამლოდიპინით, ან ერთხელ დღე-ღამეში 180 მგ დილთიაზემით მკურნალობის დამატების სახით. 823 პაციენტი (23% ქალები) რანდომიზებული იყო ჯგუფებში, რომლებიც 12 კვირის განმავლობაში იღებდნენ პრეპარატ რანექსას® დოზით 750 მგ ორჯერ დღეში, 1000 მგ ორჯერ დღეში ან პლაცებოს. პრეპარატმა რანექსამ® აჩვენა ეფექტიანობა, რომელიც აღემატება პლაცებოს ეფექტიანობას ასატანი ფიზიკური დატვირთვების დროის გახანგრძლივების მიმართ 12 კვირის განმავლობაში, დამატებითი თერაპიის სახით გამოყენებული პრეპარატის ორივე გამოკვლეული დოზისთვის. მაგრამ, არ იყო აღნიშნული განსხვავება ასატანი ფიზიკური დატვირთვების ხანგრძლივობაში ორ დოზას შორის (24 წამი პლაცებოსთან შედარებით; $p \leq 0,03$).

პრეპარატ რანექსას® გამოყენებისას მიღებულია კვირაში სტენოკარდიის შეტევების რიცხვის და ხანმოკლე მოქმედების ნიტროგლიცერინის გამოყენების მნიშვნელოვანი შემცირება, პლაცებოსთან შედარებით. მკურნალობის განმავლობაში რანოლაზინის მიმართ მდგრადობა არ განვითარდა, არ იყო აღნიშნული სტენოკარდიის შეტევების სიხშირის მომატება პრეპარატის მკვეთრად მოხსნის შემდეგ. ქალებში ასატანი ფიზიკური დატვირთვების ხანგრძლივობის პროგრესი შეადგენდა დაახლოებით 33%, კაცებში აღნიშნულ მაჩვენებელთან შედარებით, დღეში ორჯერ 1000 მგ დოზის მიღებისას. მაგრამ, კაცებშიც და ქალებშიც აღინიშნებოდა სტენოკარდიის შეტევების და ნიტროგლიცერინის მოხმარების სიხშირის ერთნაირი შემცირება.

მეორე კვლევაში, ERICA, პრეპარატი რანექსას® გამოყენებული იქნა დღე-ღამეში ერთხელ 10 მგ დოზით ამლოდიპინით (მაქსიმალური რეკომენდებული დოზა) მკურნალობის დამატების სახით. 565 პაციენტი რანდომიზებული იყო ჯგუფებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ რანექსას® საწყისი დოზით 500 მგ ორჯერ დღე-ღამეში ან პლაცებოს 1 კვირის განმავლობაში, შემდეგ პრეპარატს დოზით 1000 მგ ორჯერ დღე-ღამეში ან პლაცებოს 6 კვირის განმავლობაში, დღე-ღამეში ერთხელ 10 მგ დოზით ამლოდიპინით ერთდროულად მკურნალობის დამატების სახით. გარდა ამისა, კვლევაში მონაწილე პოპულაციის 45% ასევე იღებდა ხანგრძლივი მოქმედების ნიტრატებს. პრეპარატ რანექსას® გამოყენებისას იყო მიღწეული კვირაში სტენოკარდიის შეტევების რიცხვის მნიშვნელოვანი შემცირება ($p=0,028$) და ხანმოკლე მოქმედების ნიტროგლიცერინის გამოყენება ($p=0,014$), პლაცებოსთან

შედარებით. როგორც სტენოკარდიის შეტევების საშუალო რიცხვი, ასევე ნიტროგლიცერინის მიღებული ტაბლეტების რაოდენობა, შემცირდა დაახლოებით ერთი ერთეულით კვირაში.

ოპტიმალური დოზის განმსაზღვრელ ძირითად კვლევაში, MARISA, რანოლაზინი გამოიყენებოდა მონოთერაპიის სახით. 191 პაციენტი რანდომიზებული იქნა ჯგუფებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ რანექსას® დოზით 500 მგ ორჯერ დღე-ღამეში, 1000 მგ ორჯერ დღე-ღამეში, 150 მგ ორჯერ დღე-ღამეში, და პლაცებოს, ყოველი პრეპარატი 1 კვირის განმავლობაში ჯვარედინი სქემით. პრეპარატმა რანექსამ® აჩვენა მნიშვნელოვანი უპირატესობა პლაცებოსთან შედარებით ასატანი ფიზიკური დატვირთვების დროის, სტენოკარდიის შეტევების დროის და ST სეგმენტზე 1 მმ-ზე დეპრესიის გამოვლენის დროის გახანგრძლივების მიმართ ყველა საკვლევი დოზისათვის; დაფიქსირდა “დოზა-ეფექტის” დამოკიდებულება. ფიზიკური დატვირთვების ხანგრძლივობის გაზრდა იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი, პლაცებოსთან შედარებით, რანოლაზინის სამივე დოზის შემთხვევაში, და შეადგინა 24 წამი ორჯერ დღე-ღამეში 500 მგ დოზის შემთხვევაში 46 წამამდე დღე-ღამეში ორჯერ 1500 მგ დოზის შემთხვევაში, “დოზა-ეფექტის” დამოკიდებულების ჩვენებით. ამ კვლევაში ფიზიკური დატვირთვების ხანგრძლივობა ყველაზე მაღალი იყო 1500 მგ-ის ჯგუფში; მაგრამ, ამ დროს აღინიშნებოდა გვერდითი მოქმედების არაპროპორციული გაზრდა, ამიტომ დოზა 1500 მგ გამოირიცხა შემდგომი კვლევებიდან.

დიდი კვლევის შედეგებით (MERLIN-TIMI 36), რომელიც ჩატარდა 6560 პაციენტზე UA/NSTEMI ACS-ით, არ იყო გამოვლენილი განსხვავებები პრეპარატ რანექსას® და პლაცებოს შორის ნებისმიერი მიზეზით სიკვდილიანობის (რანოლაზინის/პლაცებოს ფარდობითი რისკი შეადგენდა 0,99), გულის დაავადებებით მოულოდნელი სიკვდილის (რანოლაზინის/პლაცებოს ფარდობითი რისკი შეადგენდა 0,87) ან რეგისტრირებული სიმპტომური არითმიების გამოვლენის სიხშირის (3,0% და 3,1%) რისკის მიმართ სტანდარტულ მედიკამენტოზურ თერაპიასთან დამატებისას (მათ შორის, ბეტა-ბლოკერები, კალციუმის არხების ბლოკერები, ნიტრატები, ანტითრომბოციტული საშუალებები, ლიპიდების დონის დამაქვეითებელი პრეპარატები და აგფ ინჰიბიტორები). კვლევაში MERLIN-TIMI 36 მონაწილე პაციენტთა დაახლოებით ნახევარს აღენიშნებოდა სტენოკარდია ანამნეზში. შედეგებმა აჩვენა, რომ გადატანილი ფიზიკური დატვირთვების ხანგრძლივობა გაიზარდა 31 წამით პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ რანოლაზინს, პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით ($p=0,002$). სტენოკარდიით დაავადებულთათვის სიეტლის კითხვარით ჩატარებული კვლევით ნაჩვენებია არსებითი გავლენა ზოგიერთ პარამეტრზე, მათ შორის სტენოკარდიის შეტევების სიხშირეზე ($p<0,001$), პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით.

კონტროლირებულ კლინიკურ კვლევებში ჩართული იყო მხოლოდ იმ პაციენტების მცირე ნაწილი, რომლებიც არ მიეკუთვნებიან ევროპეოიდულ რასას; ამიტომ, არ შეიძლება

დასკვნების გაკეთება პაციენტების ამ ჯგუფისთვის პრეპარატის ეფექტიანობისა და უსაფრთხოების შესახებ.

ორმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული კლინიკური კვლევის (RIVER-PCI) III ფაზაში, რომელიც ორიენტირებული იყო საბოლოო წერტილების მიღწევაზე, ≥ 18 წლის ასაკის 2604 პაციენტის მონაწილეობით, რომლებსაც ანამნეზში ჰქონდათ ქრონიკული სტენოკარდია კორონარულ სისხლძარღვებზე ტრანსდერმალური ჩარევის (PCI) შემდეგ არასრული რევასკულარიზაციით, დოზა გაზარდეს 1000 მგ-მდე ორჯერ დღე-ღამეში. პირველად შემადგენელ საბოლოო წერტილში (დრო რევასკულარიზაციის პირველ ნიშნებამდე იშემიის ზემოქმედებით ან იშემიასთან დაკავშირებულ ჰოსპიტალიზაციამდე, რომელსაც არ ახლდა რევასკულარიზაცია) არ იყო გამოვლენილი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები რანოლაზინისა (26.2%) და პლაცებოს (28.3%) ჯგუფებს შორის, რისკის თანაფარდობა 0.95, 95%, სანდოობის ინტერვალი 0.82-1.10, $p=0.48$. ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მიზეზით გამოწვეული სიკვდილის, მძიმე არასასაურველი გულ-სისხლძარღვოვანი მოვლენების განვითარების (MACE), გულის უკმარისობის მიზეზით ჰოსპიტალიზაციის რისკი მსგავსი იყო ჯგუფებს შორის ყველა პოპულაციაში; მიუხედავად ამისა, MACE უფრო ხშირად აღინიშნებოდა ≥ 75 წლის ასაკის პაციენტებში რანოლაზინის ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (17.0%, 11.3%-თან შედარებით, შესაბამისად); გარდა ამისა, აღინიშნებოდა ნებისმიერი მიზეზით სიკვდილიანობის რიცხოვნობის მომატება ≥ 75 წლის ასაკის პაციენტებში (9.2%, 5.1%-თან შედარებით, $p=0.074$).

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

პრეპარატ რანექსას® პერორალური მიღების შემდეგ სისხლის პლაზმაში რანოლაზინის მაქსიმალური კონცენტრაცია (C_{max}), როგორც წესი, აღინიშნება 2-6 საათში. დღე-ღამეში ორჯერ მიღებისას წონასწორული მდგომარეობა, როგორც წესი, მიიღწევა 3 დღეში.

შეწოვა: რანოლაზინის საშუალო აბსოლუტური ბიოშეღწევადობა სწრაფი გამოთავისუფლების ტაბლეტების პერორალური მიღების შემდეგ შეადგენს 35-50%-ს, ინდივიდუალური ვარიატულობის მაღალი ხარისხით. პრეპარატ რანექსას® მოქმედება იზრდება დოზის მიხედვით. 500-დან 1000 მგ-მდე ორჯერ დღე-ღამეში დოზის გაზრდისას აღინიშნება AUC 2,5-3-ჯერადი მომატება წონასწორულ მდგომარეობაში. ჯანმრთელი მოხალისეების ფარმაკოკინეტიკურ კვლევაში წონასწორული კონცენტრაცია C_{max} შეადგენდა, საშუალოდ, დაახლოებით 1770 (SD 1040) ნგ/მლ, წონასწორულ მდგომარეობაში AUC₀₋₁₂ შეადგენდა, საშუალოდ, 13 700 (SD 8290) ნგ x სთ/მლ 500 მგ დოზით ორჯერ დღე-ღამეში პრეპარატის მიღების შემდეგ. საკვების მიღების დრო არ მოქმედებდა რანოლაზინის შეწოვის სიჩქარესა და სისრულეზე.

განაწილება: რანოლაზინის დაახლოებით 62% უკავშირდება სისხლის პლაზმის ცილებს, ძირითადად, ალბუ-1 მჟავე გლიკოპროტეინებს, და უმნიშვნელო ხარისხით ალბუმინებს. წონასწორულ მდგომარეობაში განაწილების საშუალო მოცულობა (V_{ss}) შეადგენს დაახლოებით 180ლ-ს.

გამოყოფა: რანოლაზინი ძირითადად გამოიყოფა მეტაბოლური გზით. დოზის 5%-ზე ნაკლები გამოიყოფა შარდთან და განავალთან ერთად უცვლელი სახით. ჯანმრთელი ადამიანის მიერ ერთჯერადი დოზის 500 მგ $[^{14}C]$ -რანოლაზინის პერორალური მიღების შემდეგ რადიოაქტიურობის 73% ვლინდება შარდში და 25% - განავალში.

რანოლაზინის კლირენსი დამოკიდებულია დოზაზე და მცირდება მისი გაზრდისას. ნახევარგამოყოფის პერიოდი შეადგენს დაახლოებით 2-3 საათს ინტრავენური შეყვანის შემდეგ. წონასწორულ მდგომარეობაში ნახევარგამოყოფის ტერმინალური პერიოდი რანოლაზინის პერორალური მიღების შემდეგ შეადგენს დაახლოებით 7 საათს, რაც განპირობებულია აბსორბციის სიჩქარით გამოყოფის სიჩქარის შეზღუდვით.

ბიოტრანსფორმაცია: რანოლაზინი განიცდის სწრაფ და ინტენსიურ მეტაბოლიზაციას. ახალგაზრდა ჯანმრთელ მოზრდილებში 500 მგ $[^{14}C]$ -რანოლაზინის ერთჯერადად პერორალური მიღების შემდეგ რადიოაქტიურობის დაახლოებით 13% ვლინდება პლაზმაში. მეტაბოლიტების დიდი რაოდენობა გამოვლინდა ადამიანის პლაზმაში (47 მეტაბოლიტი), შარდში (>100 მეტაბოლიტი) და განავალში (25 მეტაბოლიტი). გამოვლინდა 14 ძირითადი მეტაბოლური გზა, რომელთაგან ყველაზე მნიშვნელოვანია O-დემეთილირება და N-დეალკილირება. ადამიანის ღვიძლის მიკროსომების გამოყენებით *in vitro* ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ რანოლაზინი ძირითადად მეტაბოლიზდება CYP3A4-ით, ასევე CYP2D6-ით. CYP2D6-ის არასაკმარისი აქტივობის მქონე პირებში (პაციენტები დაქვეითებული მეტაბოლიზმით) 500 მგ-ის ორჯერ დღე-ღამეში მიღებისას AUC მაჩვენებელი 62%-ით აღემატება ანალოგიურ სიდიდეს, რომელიც აღინიშნა CYP2D6-ის ნორმალური მეტაბოლური აქტივობის მქონე ადამიანებში (პაციენტები ინტენსიური მეტაბოლიზმით). შესაბამისი სხვაობა დოზისთვის 1000 მგ ორჯერ დღე-ღამეში შეადგენდა 25%-ს.

პაციენტების სპეციალური ჯგუფები

რანოლაზინის ფარმაკოკინეტიკაზე სხვადასხვა ფაქტორების გავლენა შესწავლილი იქნა პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკურ კვლევაში სტენოკარდიის მქონე 928 პაციენტისა და ჯანმრთელი პირების მონაწილეობით.

სქესის გავლენა: სქესი არ ახდენს რაიმე კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას ფარმაკოკინეტიკურ პარამეტრებზე.

ხანდაზმული პაციენტები: ასაკი თავის თავად არ ახდენს რაიმე კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას ფარმაკოკინეტიკურ პარამეტრებზე.

მაგრამ, ხანდაზმულ პაციენტებში შეიძლება აღინიშნოს რანოლაზინის მოქმედების გაძლიერება თირკმელების ფუნქციის ასაკობრივი დაქვეითების გამო.

სხეულის მასა: 40 კგ სხეულის მასის მქონე პირებში რანოლაზინის მოქმედება დაახლოებით 1,4-ჯერ ძლიერია, ვიდრე 70 კგ სხეულის მასის მქონე პირებში.

გულის შეგუბებითი უკმარისობა (გშუ): NYHA-ს კლასიფიკაციით III და IV კლასის გულის შეგუბებითი უკმარისობა იწვევს პლაზმაში კონცენტრაციის მომატებას დაახლოებით 1,3-ჯერ.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა: რანოლაზინის ფარმაკოკინეტიკაზე თირკმელების ფუნქციის გავლენის შემსწავლელ კვლევაში რანოლაზინის AUC მაჩვენებელი იყო საშუალოდ 1,7-2-ჯერ მაღალი თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პირებში, კვლევაში მონაწილე თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პირებთან შედარებით. კვლევაში მონაწილე პირებში თირკმელების ფუნქციის დარღვევით აღინიშნა AUC მნიშვნელობის მნიშვნელოვანი ინდივიდუალური ვარიატულობა. მეტაბოლიტების AUC იზრდება თირკმელების ფუნქციის დაქვეითებისას. რანოლაზინის ერთ-ერთი ფარმაკოლოგიურად აქტიური მეტაბოლიტის AUC მაჩვენებელი პაციენტებში თირკმელების ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევით მომატებული იყო 5-ჯერ.

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით გამოვლინდა რანოლაზინის მოქმედების გაძლიერება 1,2-ჯერ თირკმელების ფუნქციის საშუალო ხარისხის დარღვევების მქონე პირებში (კრეატინინის კლირენსი 40 მლ/წთ). თირკმელების ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პირებში (კრეატინინის კლირენსი 10-30 მლ/წთ) გამოვლინდა რანოლაზინის მოქმედების გაძლიერება 1,3-1,8-ჯერ.

რანოლაზინის ფარმაკოკინეტიკაზე დიალიზის გავლენის შეფასება არ ჩატარებულა.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა: ჩატარდა რანოლაზინის ფარმაკოკინეტიკის შესწავლა პაციენტებში ღვიძლის მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევით. ღვიძლის ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში გამოყენების გამოცდილება არ არსებობს. რანოლაზინის AUC მაჩვენებელი არ იცვლებოდა ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში, მაგრამ გაიზარდა 1,8-ჯერ ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ხარისხის დარღვევის შემთხვევაში. ასეთ პაციენტებში QT ინტერვალის გახანგრძლივება იყო უფრო გამოხატული.

პედიატრიული პროფილის პაციენტები: პედიატრიული პროფილის პაციენტებში (<18 წელი) რანოლაზინის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები არ არის შესწავლილი.

5.3 უსაფრთხოების წინაკლინიკური მონაცემები

არსებობს ცნობები შემდეგი არასასურველი რეაქციების შესახებ, რომლებიც არ აღინიშნა კლინიკურ კვლევებში, მაგრამ აღინიშნა ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში კლინიკურის მსგავსი ზემოქმედების დროს. დადგენილია, რომ რანოლაზინის მიღება უკავშირდება კრუნჩხვის გამოვლენას და სიკვდილიანობის მომატებას ვირთაგვებსა და ძაღლებში პლაზმაში კონცენტრაციების მაჩვენებლისას, რომლებიც დაახლოებით 3-ჯერ აღემატება შემოთავაზებულ მაქსიმალურ კლინიკურ დოზას.

ვირთაგვებზე ჩატარებული ქრონიკული ტოქსიკურობის კვლევებმა აჩვენა მკურნალობის ურთიერთკავშირი თირკმელზედა ჯირკვლების ცვლილებებთან ზემოქმედების დონით, რომელიც უმნიშვნელოდ აღემატება ანალოგიურ მაჩვენებელს კლინიკურ პაციენტებში. ეს ეფექტი დაკავშირებულია პლაზმაში ქოლესტერინის კონცენტრაციის მომატებასთან. ადამიანის ორგანიზმში ანალოგიური ცვლილებები გამოვლენილი არ არის. ადამიანს არ აღენიშნება რაიმე გავლენა ადრენოკორტიკალურ ღერძზე.

კანცეროგენულობის გრძელვადიან კვლევებში რანოლაზინის დოზით 50 მგ-მდე/კგ/დღე-ღამეში (150 მგ/მ²/დღე-ღამეში) თაგვებზე და 150 მგ-მდე/კგ/დღე-ღამეში (900 მგ/მ²/დღე-ღამეში) ვირთაგვებზე არ იყო გამოვლენილი ნებისმიერი ტიპის სიმსივნის გამოვლენის სიხშირის მნიშვნელოვანი მატება. ეს დოზა შეადგენს ადამიანისთვის მაქსიმალური რეკომენდებული დოზის 0.1 და 0.8, რაც უდრის 2 გრამს მგ/მ² და წარმოადგენს ამ ჯიშებისთვის მაქსიმალურ ასატან დოზას.

ძუ და ხვად ვირთაგვებში რანოლაზინის პერორალური შეყვანა, როდესაც ექსპოზიცია (AUC) 3.6-ჯერ ან, შესაბამისად, 6.6-ჯერ აღემატება ადამიანში მოსალოდნელ დონეს, ფერტილობაზე გავლენას არ ახდენდა.

ემბრიოფეტალური ტოქსიკურობის კვლევები ჩატარდა ვირთაგვებსა და ბოცვრებზე: ბოცვრებში დედის პლაზმაში რანოლაზინის ექსპოზიციის (AUC) დონის შემთხვევაში, რომელიც ადამიანში ექსპოზიციის მოსალოდნელი დონის ანალოგიურია, ნაყოფზე რაიმე ზემოქმედება არ აღინიშნებოდა. ვირთაგვებში დედის ექსპოზიციის (AUC) დონის შემთხვევაში, რომელიც ორჯერ აღემატება ადამიანში მოსალოდნელ დონეს, ნაყოფზე რაიმე ზემოქმედება არ აღინიშნებოდა, მაგრამ როდესაც დედაში ექსპოზიცია 7.5-ჯერ აღემატება ადამიანში აღნიშნულ მაჩვენებელს, აღინიშნებოდა ნაყოფის წონის შემცირება და ოსიფიკაციის პროცესის შენელება. მეძუძურ დედაში ექსპოზიციის დონის შემთხვევაში, რომელიც 1.3-ჯერ აღემატება ადამიანში მოსალოდნელ დონეს, ვირთაგვებში შთამომავლობის პოსტნატალური სიკვდილიანობა რეგისტრირებული არ იყო, ხოლო 3-ჯერადი მომატებისას რეგისტრირებული იყო პოსტნატალური სიკვდილიანობა და

ერთდროულად დამტკიცებული იყო რანოლაზინის გამოყოფა დედის რძეში. ადამიანში აღნიშნულის ანალოგიური დონის ექსპოზიციის დონის შემთხვევაში ვირთაგვებში ახალშობილებზე რაიმე ზემოქმედება არ აღინიშნებოდა.

6. ფარმაცევტული მახასიათებლები

6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

ტაბლეტის ბირთვი:

მიკროკრისტალური ცელულოზა

მეტაკრილის მჟავას და ეთილაკრილატის სოპოლიმერი (1:1)

ჰიპრომელოზა (2910)

მაგნიუმის სტეარატი (არა მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის)

ნატრიუმის ჰიდროქსიდი

აპკიანი გარსი (OPADRY II ნარინჯისფერი 85F93265)

პოლიეთილენგლიკოლი 3350

ნაწილობრივ ჰიდროლიზებული პოლივინილის სპირტი

ტალკი

ტიტანის დიოქსიდი

რკინის ყვითელი ოქსიდი (E172)

რკინის წითელი ოქსიდი (E172)

კარნაუბის ცვილი

6.2 შეუთავსებლობა

ხელმისაწვდომი არ არის

6.3 ვარგისობის ვადა

5 წელი.

6.4 შენახვისას სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები

მოცემული სამკურნალო საშუალება არ საჭიროებს შენახვის სპეციალურ პირობებს.

6.5 შეფუთვის აღწერა და შიგთავსი

პვე/პვდე/ალუმინის ბლისტერები. მუყაოს კოლოფი შეიცავს 30, 60 ან 100 ტაბლეტს.

შესაძლებელია, გაყიდვაში ყველა ზომის შეფუთვა არ იყოს წარმოდგენილი.

6.6 სიფრთხილის სპეციალური ზომები პრეპარატის უტილიზაციისას და სხვა მითითებები გამოყენებასთან დაკავშირებით

სპეციალური მოთხოვნები არ არსებობს.

6.7 გაცემის პირობები

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი II, გაიცემა ფორმა N°3 რეცეპტით.

7. სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი და მწარმოებელი

სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი:

მენარინი ინტერნეშნლ ოპერეიშნზ ლუქსემბურგი ს.ა.

დე ლა გარეს გამზირი 1

1611 ლუქსემბურგი, ლუქსემბურგი

ლუქსემბურგი

მწარმოებელი :

მენარინი - ფონ ჰეიდენ გმბჰ

ლეიფციგერ შტრასე 7-13

01097 დრეზდენი

გერმანია

უფლებამოსილი წარმომადგენელი :

ბერლინ-ჰემი აგ

გლინიკერ ვეგ 125

12489 ბერლინი

გერმანია

8. სარეგისტრაციო მოწმობის ნომერი

9. პირველი რეგისტრაციის /ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი

10. ტექსტის რედაქტირების თარიღი

10.2020