МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 003282 - 301015

СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ВИВАРОКСАН

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Вивароксан

Международное непатентованное наименование (МНН): ивабрадин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество:

Ивабрадина гидрохлорид 5,390 мг/8,085 мг в пересчете на ивабрадин 5,00 мг/7,50 мг.

Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат 105,210 мг/157,815 мг, мальтодекстрин 10,000 мг/15,000 мг, крахмал кукурузный 10,000 мг/15,000 мг, крахмал кукурузный (высушенный) 8,000 мг/12,000 мг, кремния диоксид коллоидный 0,700 мг/1,050 мг, магния стеарат 0,700 мг/1,050 мг.

Вспомогательные вещества (пленочная оболочка): гипромеллоза 1,950 мг/3,480 мг, титана диоксид 0,880 мг/1,320 мг, макрогол 6000 0,330 мг/0,500 мг, глицерол 0,070 мг/0,110 мг, краситель железа оксид красный 0,040 мг/0,070 мг, магния стеарат 0,020 мг/0,030 мг.

Описание:

Дозировка 5 мг

Двояковыпуклые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне и по бокам и гладкие на другой.

На поперечном разрезе ядро от белого до белого с желтовато-коричневатым оттенком цвета, окруженное розовым пленочным покрытием.

Дозировка 7,5 мг

Двояковыпуклые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне и по бокам и гладкие на другой.

На поперечном разрезе ядро от белого до белого с желтовато-коричневатым оттенком цвета, окруженное розовым пленочным покрытием.

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство

Код АТХ: [C01EB17]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ивабрадин — препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I_f каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих частоту сердечных сокращений (ЧСС). Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

Ивабрадин также может взаимодействовать с I_h каналами сетчатки глаза, сходными с I_f каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы.

При провоцирующих обстоятельствах (например, резкое изменение интенсивности освещения в зоне зрительного поля) частичное ингибирование I_h каналов ивабрадином вызывает феномен изменения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (см. раздел «Побочное действие»).

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд./мин) (см. раздел «Побочное действие»).

При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10–15 уд./мин. в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) и процесс реполяризации желудочков сердца. В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердно-желудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированные интервалы QT.

В исследованиях с участием пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 30–45%) было показано, что ивабрадин не влияет на сократительную способность миокарда.

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3–4 недели терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7,5 мг 2 раза в сутки. В частности, дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 до 7,5 мг 2 раза в сутки был установлен в сравнительном исследовании с атенололом. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 мин через 1 мес. применения ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в сутки, при этом после дополнительного 3-х месячного курса приема ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки внутрь отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 сек. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина подтвердилась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность ивабрадина при применении в дозах 5 и 7,5 мг 2 раза в сутки отмечалась в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала развития приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм), а также сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70%. Применение ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 ч.

У пациентов, принимавших ивабрадин, показана дополнительная эффективность ивабрадина в отношении всех показателей нагрузочных проб при добавлении к максимальной дозе атенолола (50 мг) на спаде терапевтической активности (через 12 ч после приема внутрь).

Не выявлено улучшение показателей эффективности ивабрадина при добавлении к максимальной дозе амлодипина на спаде терапевтической активности (через 12 ч после приема внутрь), в то время как на максимуме активности амлодипина (через 3–4 ч после приема внутрь) дополнительная эффективность ивабрадина была доказана.

В исследованиях клинической эффективности ивабрадина его терапевтическое действие полностью сохранялись на протяжении 3-4 месяцев терапии. Во время лечения признаки развития толерантности (снижения эффективности) отсутствовали, а после прекращения лечения синдрома «отмены» не отмечалось. Антиангинальный и антиишемический эффекты ивабрадина были связаны с дозозависимым урежением ЧСС, а также со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС × систолическое артериальное давление (САД)) как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели

артериального давления (АД) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было отмечено у пациентов, принимающих ивабрадин как минимум в течение 1 года. Влияния на углеводный обмен и липидный профиль при этом не наблюдалось.

У пациентов с сахарным диабетом показатели эффективности и безопасности ивабрадина были сходными с таковыми в общей популяции пациентов.

В исследовании у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без клинических проявлений сердечной недостаточности (СН) (ФВЛЖ более 40%) на фоне поддерживающей терапии, терапия ивабрадином в дозах выше рекомендованных (начальная доза 7,5 мг 2 раза в сутки (5 мг 2 раза в сутки, при возрасте старше 75 лет), которая затем титровалась до 10 мг 2 раза в сутки) не оказала существенного влияния на первичную комбинированную конечную точку (смерть вследствие сердечно-сосудистой причины или развитие нефатального инфаркта миокарда). Частота развития брадикардии в группе пациентов, получавших ивабрадин, составила 17,9 %. 7,1% пациентов в ходе исследования принимали верапамил, дилтиазем или сильные ингибиторы изофермента CYP3A4.

У пациентов со стенокардией класса II или выше по классификации Канадского кардиологического общества было выявлено небольшое статистически значимое увеличение количества случаев наступления комбинированной конечной точки при применении ивабрадина – чего не наблюдалось в подгруппе пациентов со стенокардией (класс I и выше).

В исследовании с участием пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ менее 40%), 86,9% которых получали бета-адреноблокаторы, не выявлено различий между группами пациентов, принимавших ивабрадин на фоне стандартной терапии, и плацебо, по суммарной частоте летальных исходов от сердечно-сосудистых причин, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев СН или усиления симптомов течения хронической сердечной недостаточности. У пациентов с симптоматической стенокардией не было выявлено значительных различий по частоте смерти вследствие сердечно-сосудистых причин или госпитализации вследствие развития нефатального инфаркта миокарда или СН (частота возникновения – 12% в группе ивабралина и 15,5% в группе плацебо, соответственно). На фоне применения ивабрадина у пациентов с ЧСС не менее 70 уд/мин показано снижение частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда на 36% и частоты процедур реваскуляризации на 30%.

У пациентов со стенокардией напряжения на фоне приема ивабрадина отмечено снижение относительного риска наступления осложнений (частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализация по поводу возникновения новых случаев СН или ухудшения течения ХСН) на 24%. Отмеченное терапевтическое преимущество достигается, в первую очередь, за счет снижения частоты госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда на 42%. Снижение частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд./мин. еще более значимо и достигает 73%. В целом отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35% показано клинически и статистически значимое снижение относительного риска наступления осложнений (частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН) на 18%. Абсолютное снижение риска составило 4,2%. Выраженный терапевтический эффект наблюдался через 3 мес. от начала терапии. Снижение показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН наблюдалось независимо от возраста, пола, функционального класса ХСН, применения бета-адреноблокаторов, ишемической или неишемической этиологии ХСН, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии в анамнезе.

Пациенты с симптомами ХСН с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин. получали стандартную терапию, включающую применение бета-адреноблокаторов (89%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или ангиотензина II рецепторов антагонистов (91%), диуретиков (83%), и антагонистов альдостерона (60%). Показано, что применение ивабрадина в течение 1 года может предотвратить один летальный исход или одну госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием на каждые 26 пациентов, принимающих препарат.

На фоне применения ивабрадина показано улучшение функционального класса ХСН по классификации NYHA.

У пациентов с ЧСС 80 уд./мин отмечено снижение ЧСС в среднем на 15 уд./мин.

Фармакокинетика

Ивабрадин представляет собой S-энантиомер, с отсутствием биоконверсии (по данным исследований in vivo). Основным активным метаболитом препарата является N-десметилированное производное ивабрадина.

Всасывание. Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) после приема внутрь. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови достигается примерно через 1 ч после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом «первичного прохождения» через печень.

Одновременный прием пищи увеличивает время всасывания приблизительно на 1 ч и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20 до 30%. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение. Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 70%. Объем распределения (Vss) — около 100 л. Cmax в плазме крови после длительного применения в рекомендуемой дозе по 5 мг 2 раза в сутки составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации = 29%). Средняя равновесная концентрация (Css) в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации = 38%).

Метаболизм. Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только изофермента CYP3A4. Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40% дозы ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит с вовлечением изофермента CYP3A4.

Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. С другой стороны, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов изоферментов системы цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»).

Выведение. Период полувыведения (T1/2) ивабрадина составляет в среднем 2 ч (70–75% площади под кривой «концентрация-время» (AUC)), эффективный T1/2 — 11 ч. Общий клиренс — примерно 400 мл/мин, почечный — примерно 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде.

Линейность и нелинейность. Фармакокинетика ивабрадина является линейной в диапазоне доз от 0,5 до 24 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста. Фармакокинетические показатели (AUC и Cmax) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше и общей популяции пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек. Влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, т.к. лишь около 20% ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита на 20% больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью ограничены и не позволяют сделать вывод об особенностях фармакокинетики препарата у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что урежение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и активного метаболита S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15–20 мг 2 раза в сутки. При более высоких дозах препарата замедление сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению «плато». Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»).

Показания к применению

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца у пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин:

- при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;

- в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокаторов.

Хроническая сердечная недостаточность

Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей терапию бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата;
- ЧСС в покое менее 70 уд./мин (до начала лечения);
- кардиогенный шок;
- острый инфаркт миокарда;
- тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) менее 50 мм рт.ст.);
- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
-нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- наличие искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции;
- нестабильная стенокардия;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II-III степени;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P4503A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)
- беременность и период кормления грудью (см. раздел «Применение при беременности и в период кормления грудью»)
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась);

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем.

С осторожностью: умеренно выраженная печеночная недостаточность (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременный прием лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT; одновременный прием грейпфрутового сока; AV блокада I степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; ХСН IV функционального класса по классификации NYHA; одновременное применение с калийнесберегающими диуретиками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период кормления грудью

Применение препарат Вивароксан противопоказано во время беременности.

В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении препарата во время беременности.

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать надежные меры контрацепции в период лечения препаратом Вивароксан.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют сведения о проникновении ивабрадина в грудное молоко. В исследованиях на животных было показано, что ивабрадин выделяется в грудное молоко.

Применение препарата Вивароксан в период кормления грудью противопоказано.

Способ применения и дозы

Препарат Вивароксан необходимо принимать внутрь, 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»).

Решение о начале терапии и титровании доз необходимо принимать при регулярном контроле ЧСС, ЭКГ.

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии.

Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение.

Рекомендуемая начальная доза не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов в возрасте до 75 лет.

Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель и если начальная доза хорошо переносилась и ЧСС в покое остается более 60 уд/мин, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших препарат в дозе 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки. Поддерживающая доза не должна превышать 7,5 мг 2 раза в сутки.

Применение препарата следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительно или если не наблюдается клинически значимого урежения ЧСС в течение 3-х месяцев терапии.

Если на фоне терапии препаратом Вивароксан ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин. или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), необходимо уменьшить дозу препарата Вивароксан – вплоть до 2,5 мг (по 1/2 таблетке по 5 мг) 2 раза в сутки). После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел «Особые указания»).

Если при снижении дозы препарата Вивароксан ЧСС остается менее 50 уд./мин. или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Лечение должно быть начато только у пациентов со стабильной ХСН.

Рекомендуемая начальная доза — 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки).

После 2 недель применения суточная доза препарата Вивароксан может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин. В случае, если ЧСС стабильно не более 50 уд./мин. или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд./мин, рекомендуемая поддерживающая доза препарата Вивароксан составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин. или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, получающих препарат Вивароксан в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки, доза препарата должна быть снижена до более низкого уровня.

Если у пациентов, получающих препарат Вивароксан в дозе 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин., доза препарата может быть увеличена.

Если ЧСС остается менее 50 уд./мин. или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить (см. раздел «Особые указания»).

Применение у пациентов старше 75 лет. Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата.

Нарушение функции почек. Пациентам с КК более 15 мл/мин. рекомендуемая начальная доза — 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3–4 недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

Из-за недостатка клинических данных по применению препарата Вивароксан у пациентов с КК менее 15 мл/мин препарат следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени. Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется обычный режим доз.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Вивароксан противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку применение препарата у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации препарата в плазме крови) (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Побочное действие

Наиболее часто побочные эффекты ивабрадина носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата. Наиболее частые побочные эффекты: брадикарлия и фотопсия.

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко

(<1/10000); частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны органа зрения: очень часто — изменение световосприятия (фотопсия)[1]

Часто – нечеткость зрения.

Нечасто – диплопия, нарушения зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — брадикардия[2]; AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, неконтролируемое изменение АД, фибрилляция предсердий; нечасто — ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, выраженное снижение АД, возможно, связанное с брадикардией; очень редко — AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — тошнота, запор, диарея, боли в животе.

Со стороны центральной нервной системы: часто — головная боль, особенно в первый месяц терапии, головокружение, возможно, связанное с брадикардией; нечасто — обморок, возможно связанный с брадикардией, вертиго.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — одышка.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – спазмы мышц.

Лабораторные и инструментальные показатели: нечасто — гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: нечасто — кожный зуд, эритема; редко – кожный зуд, ангионевротический отек, крапивница.

Общие расстройства и симптомы: нечасто — астения; повышенная утомляемость; недомогание, возможно, связанные с брадикардией.

[1]Фотопсия – преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцируются резким изменением интенсивности освещения в зоне зрительного восприятия. Чаще всего фотопсия появлялась в первые 2 месяца терапии с последующим повторением. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Фотопсия исчезала на фоне терапии или после ее завершения.

[2]Брадикардия наблюдалась чаще в первые 2-3 месяца терапии, и только у некоторых пациентов развивалась выраженная брадикарлия с ЧСС менее 40 уд/мин.

Передозировка

Симптомы: передозировка препарата может приводить к выраженной и продолжительной брадикардии (см. раздел «Побочное действие»).

Лечение: симптоматическое, проводится в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с внутривенным введением (в/в) бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка искусственного водителя ритма.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Нежелательные сочетания лекарственных средств (ЛС)

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон); ЛС, удлиняющие интервал QT, не относящиеся к антиаритмическим средствам (например, пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для в/в введения).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных ЛС, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. раздел «Особые указания»).

Сопутствующее применение с осторожностью. Калийнесберегающие диуретики (диуретики группы тиазидов и «петлевые» диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинения интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.

Изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450. Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и является очень слабым ингибитором данного изофермента. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (сильные, умеренные и слабые ингибиторы) изофермента CYP3A4. В то же время, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Было установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 уменьшают плазменные концентрации ивабрадина в плазме крови.

Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. раздел «Особые указания»).

Противопоказанные сочетания ЛС. Одновременное применение ивабрадина с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 — кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7–8 раз.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4. Одновременное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средства, урежающие сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2–3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд./мин.

Данное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Сочетания ЛС, требующие осторожности. Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4. Применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазол) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 70 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина — по 2,5 мг 2 раза в сутки. Необходим контроль ЧСС.

Индукторы изофермента CYP3A4, такие как рифампицин, барбитураты, фенитоин и растительные средства, содержащие Зверобой продырявленный, при совместном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина и потребовать подбора более высокой дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный, было отмечено двухкратное снижение AUC ивабрадина. В период терапии препаратом Вивароксан следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих Зверобой продырявленный.

Комбинированное применение с другими ЛС. Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих ЛС: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (например, симвастатин), БМКК, производные дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонгированного действия, ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, фибратами, ингибиторами протонной помпы, гипогликемическими средствами для приема внутрь, ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантными средствами. Применение вышеперечисленных ЛС не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

Другие виды взаимодействия, требующие осторожности при совместном применении

Грейпфрутовый сок. На фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение концентрации ивабрадина в крови в 2 раза. В период терапии препаратом Вивароксан по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Особые указания

Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией

Вивароксан показан только в качестве средства для симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у пациентов с симптоматической стенокардией.

Контроль ЧСС

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Такое определение должно быть также проведено пациентам с низкой ЧСС, в частности, если ЧСС опускается ниже 50 уд/мин, или при снижении дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушения сердечного ритма

Вивароксан неэффективен для лечения или профилактики аритмий. Его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательная аритмия) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла.

У пациентов, принимающих Вивароксан, повышен риск развития фибрилляции предсердий (см. раздел «Побочное действие»). Фибрилляция предсердий чаще

встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включать ЭКГ.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, им должно быть рекомендовано обратиться к врачу в случае появления таких симптомов. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении Вивароксана должно быть тщательным образом рассмотрено повторно.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем.

Применение у пациентов с брадикардией

Вивароксан противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин. или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Вивароксан следует прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Вивароксан совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не установлено, что одновременное применение с БМКК повышает эффективность ивабрадина (см. раздел «Фармакодинамика»).

Хроническая сердечная недостаточность

Следует рассматривать вопрос о назначении препарата Вивароксан только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует с осторожностью применять

Вивароксан у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, из-за ограниченных по применению данных у данной группы пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта, т.к. отсутствуют данные по применению препарата в данный период.

Функции зрительного восприятия

Вивароксан влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел «Фармакодинамика»). В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза, однако влияние препарата на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) на сегодняшний день неизвестно. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей инструкции, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Вивароксан. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат Вивароксан следует принимать с осторожностью (см. разделы «Противопоказания», « С осторожностью»).

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит лактоза, поэтому Вивароксан не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Артериальная гипотензия

Из-за недостаточного количества клинических данных препарат следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипотензией.

Вивароксан противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (САД менее 90 мм рт.ст. и ДАД менее 50 мм рт.ст.) (см. раздел «Противопоказания»).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) — сердечные аритмии

Не доказано увеличение риска развития выраженной брадикардии на фоне приема препарата Вивароксан при восстановлении синусового ритма во время фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, из-за отсутствия достаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата Вивароксан следует прекратить за 24 ч до ее проведения.

Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT

Вивароксан не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел

«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При необходимости такой терапии необходим строгий контроль ЭКГ (см. раздел «Особые указания»).

Урежение ЧСС, в том числе вследствие приема препарата Вивароксан, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в, частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение гипотензивной терапии

В исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших ивабрадин (7,1%), в сравнении с группой плацебо (6,1%). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии; они носили временный характер и не влияли на эффективность препарата ивабрадин. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Вивароксан, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени (см. раздел «Побочное действие»).

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию препаратом Вивароксан следует проводить с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Тяжелая почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) терапию препаратом Вивароксан следует проводить с осторожностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций

Специальное исследование по оценке влияния ивабрадина на способность управлять автомобилем было проведено с участием здоровых добровольцев. По его результатам способность управлять автомобилем не изменялась. Однако в пострегистрационном периоде встречались случаи ухудшения способности управлять автотранспортом из-за симптомов, связанных с нарушением зрения. Вивароксан может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии (см. раздел «Побочное действие»). Возможное возникновение подобного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг.

По 14 таблеток в Алюминий/ПВХ блистер.

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Ви-Эм-Джи Фармасьютикалз Пвт. Лтд., Индия

619/19, Чаттарпур Майн Роад, Нью Дели – 110 074, Индия

Адрес производства: Хашра № 1027/28/30/37, Сентрал Хоуп Таун, Промышленная зона Селакви, Селакви, Дехрадун (Уттараханд)

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «АРС»:

123100, Москва, а/я 57

Генеральный директор М.Ю.Тихонов