МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 006485-290920
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИВАКАРД®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ИВАКАРД®.

Международное непатентованное наименование: ивабрадин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Одна таблетка содержит

действующее вещество: ивабрадина гидрохлорид 5,390 мг или 8,085 мг (в пересчете на ивабрадин 5,00 мг или 7,50 мг, соответственно);

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный, лактозы моногидрат, магния стеарат;

оболочка (Опадрай II оранжевый 31F240016): лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), гипромеллоза, макрогол 4000, краситель железа оксид желтый (Е 172), краситель железа оксид красный (Е 172).

Описание

Таблетки 5 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого оранжево-розового цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 7,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого оранжево-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство.

Код АТХ: C01EB17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ивабрадин – вещество, замедляющее 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 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 мг 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 сохранялось на протяжении 3-х и 4-х месячных периодов лечения. 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 сходны 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 в 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 не фатального инфаркта миокарда). Частота развития брадикардии в группе пациентов, получавших ивабрадин, составила 17,9 %. В ходе исследования 7,1 % пациентов 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 СН. У пациентов с симптоматической стенокардией

не было выявлено значительных различий по частоте смерти вследствие сердечно-сосудистых причин или госпитализации вследствие развития не фатального инфаркта миокарда или СН (частота возникновения – 12 % в группе ивабрадина 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 не фатального 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 не фатального 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 месяца от начала терапии.

Снижение показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН наблюдалось независимо от возраста, пола, функционального класса ХСН, применения бета-блокаторов, ишемической или не ишемической 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 антагонистов

рецепторов ангиотензина II (91 %), диуретиков (83 %) и антагонистов альдостерона (60 %).

Установлено, что применение ивабрадина в течение 1 года может предотвратить один летальный исход или одну госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием на каждые 25 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 является N-десметилированное производное ивабрадина.

Всасывание и биодоступность

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

Одновременный прием пищи увеличивает время всасывания приблизительно на 1 час 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 (V_{ss}) – около 100 л. C_{max} в плазме крови после длительного применения в рекомендуемой дозе по 5 мг 2 раза в сутки составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации составляет 29 %). Средняя равновесная концентрация (C_{ss}) в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации составляет 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 %

от 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 ($T_{½}$) ивабрадина составляет в среднем 2 ч (70-75 % площади под кривой «концентрация-время» (AUC)), эффективный $T_{½}$ – 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 % от 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 C_{max}) 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 в этой группе пациентов. Данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)

печеночной недостаточностью в настоящее время 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 ИБС 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 (систолическое артериальное давление (САД) менее 90 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (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. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- одновременное применение с верапамилом и дилтиаземом, которые являютсяумеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не установлено);

– дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 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; 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 во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В доклинических исследованиях выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие ивабрадина. В настоящее время имеется недостаточное количество данных об эффективности и безопасности ивабрадина у беременных женщин, поэтому его применение во время беременности противопоказано.

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

Период грудного вскармливания

В исследованиях на животных было показано, что ивабрадин выделяется в грудное молоко. Однако у женщин отсутствуют сведения о проникновении ивабрадина в грудное молоко, поэтому применение ивабрадина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

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

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, начальная доза хорошо переносилась, ЧСС в покое остается более 60 уд./мин, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших ивабрадин в дозе 2,5 мг (½ 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 незначительное или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3-х месяцев терапии.

Если на фоне терапии ивабрадином 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 ивабрадина - вплоть до 2,5 мг (½ таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел «Особые указания»). Если при снижении дозы ивабрадина ЧСС остается менее 50 уд./мин, или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием ивабрадина следует прекратить.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Лечение должно быть начато только у пациентов со стабильным течением ХСН.

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

После 2 недель применения суточная доза ивабрадина может быть увеличена до 15 мг (1 таблетка по 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 (½ таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки.

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

Если в процессе применения ивабрадина ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин, или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, принимающих ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки, дозу ивабрадина следует понизить до более низкого уровня.

Если у пациентов, принимающих ивабрадин в дозе 2,5 мг (½ таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин, доза ивабрадина должна быть увеличена.

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

Применение у пациентов старше 75 лет

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг (½ таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы ивабрадина.

Нарушение функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина (КК) более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг/сут (1 таблетка по 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4 недели применения доза ивабрадина может быть увеличена до 15 мг (1 таблетка по 7,5 мг 2 раза в сутки).

Из-за недостатка клинических данных по применению ивабрадина у пациентов с КК менее 15 мл/мин, его 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 ивабрадина у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

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

Побочное действие

Применение препарата изучалось в исследованиях с участием почти 45000 пациентов. Наиболее часто побочные эффекты ивабрадина, изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия, носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом его действия.

Перечень нежелательных реакций

Частота побочных реакций, которые были отмечены в клинических исследованиях, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Нарушения со стороны органов зрения

Очень часто: изменение световосприятия (фотопсия): отмечалось у 14,5 % пациентов и описывалось как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения. Также могут возникать фосфены, которые могут иметь вид ореола, распадания зрительной картинки на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляться в виде ярких цветовых вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). В основном, фотопсия появлялась в первые два месяца лечения, но в последующем могла возникать повторно. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Появление фотопсии прекращалось на фоне продолжения терапии (в 77,5 % случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1 % пациентов появление фотопсии явилось причиной изменения их образа жизни или отказа от лечения.

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: вертиго, диплопия, нарушения зрения.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: брадикардия: у 3,3 % пациентов, особенно в первые 2-3 месяца терапии, у 0,5 % пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС не более 40 уд/мин; AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, неконтролируемое изменение АД, фибрилляция предсердий. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3 % пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению с 3,8 % пациентов, получавших плацебо. Согласно анализу объединенных данных клинических исследований с периодом наблюдения не менее 3 месяцев, возникновение

фибрилляции предсердий наблюдалось у 4,86 % пациентов, принимающих ивабрадин, в сравнении с 4,08 % в контрольных группах.

Нечасто: ощущение сердцебиения, нежелудочковая экстрасистолия, выраженное снижение АД, возможно, связанное с брадикардией.

Очень редко: AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Нечасто: тошнота, запор, диарея, боли в животе.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

Часто: головная боль, особенно в первый месяц терапии; головокружение, возможно связанное с брадикардией.

Нечасто: обморок, возможно связанный с брадикардией.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Нарушения 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).

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

Нечасто: кожная сыпь, эритема.

Редко: кожный зуд, ангионевротический отек, крапивница.

Общие расстройства и симптомы

Нечасто: астения; повышенная утомляемость; недомогание, возможно связанное с брадикардией.

Редко: недомогание, возможно связанное с брадикардией.

Передозировка

Симптомы: возможна выраженная и продолжительная брадикардия (см. раздел «Побочное действие»).

Лечение: симптоматическое, проводится в специализированных отделениях. При развитии брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики рекомендуется симптоматическое лечение с внутривенным введением (в/в) бета-

адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка искусственного водителя ритма.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Пациент должен сообщить врачу обо всех принимаемых препаратах.

Фармакодинамические взаимодействия

Нежелательные сочетания лекарственных средств (ЛС)

ЛС, 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 одновременного применения 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.

Фармакокинетические взаимодействия

Изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450

Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и является очень слабым ингибитором этого изофермента. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (мощные, 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 крови.

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

Противопоказанные сочетания ЛС

Одновременное применение ивабрадина с мощными 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»). Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 - кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (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»).

Нежелательные сочетания ЛС

Грейпфрутовый сок. На фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение экспозиции ивабрадина в 2 раза. В период применения ивабрадина по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Сочетания ЛС, требующие осторожности

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4. Применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазолом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 70 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 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 одновременном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина, что приведет к необходимости применения более высокой дозы ивабрадина. При одновременном применении ивабрадина и препаратов, содержащих

зверобой продырявленный, было отмечено двухкратное снижение AUC ивабрадина. В период терапии ивабрадином 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 фармакокинетику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин одновременно применяли 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 антиагрегатными средствами. Применение вышеперечисленных лекарственных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

Особые указания

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

Ивабрадин показан только для симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку он 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

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

У пациентов, принимающих ивабрадин, 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 следует обратиться к врачу в случае появления таких симптомов. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина 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

Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет 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 ивабрадина. Если при снижении дозы ивабрадина ЧСС остается менее 50 уд./мин, или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, прием ивабрадина следует прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

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

Хроническая сердечная недостаточность

Следует рассматривать вопрос о назначении ивабрадина только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует с осторожностью применять ивабрадин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, из-за ограниченных данных по применению в данной группе пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется назначать ивабрадин непосредственно после перенесенного инсульта, т. к. отсутствуют данные по применению в этот период времени.

Функции зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел «Фармакокинетика»). В настоящее время не было выявлено токсического действия ивабрадина на сетчатку глаза, однако его влияние на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) неизвестно. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей инструкции, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении применения ивабрадина. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis pigmentosa*) ивабрадин следует применять с осторожностью (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью»).

Вспомогательные вещества

В состав таблеток ИВАКАРД® входит лактоза, поэтому их не следует применять пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Артериальная гипотензия

В связи с недостаточным количеством клинических данных, ивабрадин следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипотензией.

Ивабрадин 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 ивабрадина при восстановлении синусового ритма во время фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, из-за отсутствия достаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием ивабрадина следует прекратить за 24 ч до ее проведения.

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

Ивабрадин 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 требуется строгий контроль ЭКГ (см. раздел «Особые указания»).

Снижение ЧСС, в том числе вследствие приема ивабрадина, 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 клиническом исследовании случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших ивабрадин (7,1 %), по сравнению с группой плацебо (6,1 %). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии; они носили временный характер и не влияли на эффективность ивабрадина. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих ивабрадин, 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 ивабрадином следует проводить с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Тяжелая почечная недостаточность

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Следует принимать во внимание возможность ухудшения способности управлять транспортными средствами и другими механизмами из-за симптомов, связанных с нарушением зрения и временным изменением световосприятия в виде фотопсии, 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 контурной ячейковой упаковке из фольги ламинированной алюминиевой и фольги алюминиевой.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Гриндекс».

Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия.

Производитель

«Х. Уриях и Компания, С.А.»

Авингуда Ками Реиал, 51-57, Палау-Солита и Плегаманс, 08184 Барселона, Испания.

Наименование организации, уполномоченной владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

ООО «Гриндекс Рус».

Россия, 117556, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 74, корп. 3, 5 этаж

Телефон: +7 (495) 7716505*

Факс: +7 (499) 6103963

Электронная почта: office@grindeks.ru

Представитель
организации-заявителя



Р.Г. Донцов

---

* В случае изменения указывается новый номер телефона.