МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003071-020715
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РАЕНОМ®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название: Раеном®

Международное непатентованное название: ивабрадин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Дозировка 5 мг

Действующее вещество: ивабрадина гидробромид – 5,863 мг (эквивалентно ивабрадину 5 мг).

Вспомогательные вещества: лактоза – 44,607 мг, маннитол – 44,530 мг, мальтодекстрин – 3,000 мг, кроскармеллоза натрия – 1,000 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,500 мг, магния стеарат – 0,500 мг.

Оболочка таблетки: Опадрай розовый – 3,000 мг (содержит: поливиниловый спирт – 1,050 мг, тальк – 0,716 мг, титана диоксид – 0,705 мг, макрогол-3350 – 0,360 мг, метакриловой кислоты сополимер (тип С) – 0,120 мг, краситель железа оксид желтый – 0,038 мг, краситель железа оксид красный – 0,007 мг, натрия гидрокарбонат – 0,004 мг).

Дозировка 7,5 мг

Действующее вещество: ивабрадина гидробромид – 8,795 мг (эквивалентно ивабрадину 7,5 мг).

Вспомогательные вещества: лактоза – 41,675 мг, маннитол – 44,530 мг, мальтодекстрин – 3,000 мг, кроскармеллоза натрия – 1,000 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,500 мг, магния стеарат – 0,500 мг.

Оболочка таблетки: Опадрай розовый – 3,000 мг (содержит: поливиниловый спирт – 1,050 мг, тальк – 0,716 мг, титана диоксид – 0,705 мг, макрогол-3350 – 0,360 мг, метакриловой кислоты сополимер (тип С) – 0,120 мг, краситель железа оксид желтый – 0,038 мг, краситель железа оксид красный – 0,007 мг, натрия гидрокарбонат – 0,004 мг).

Описание

Дозировка 5 мг

Светло-оранжевые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с двумя V-образными рисками для деления на боковых сторонах, с гравировкой «СК3» на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

Дозировка 7,5 мг

Светло-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «СК4» на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальный препарат

Код АТХ: C01EB17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ивабрадин – лекарственный препарат, замедляющий сердечный ритм.

Механизм действия ивабрадина заключается в избирательном и специфическом ингибировании I_f каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих частоту сердечных сокращений (ЧСС). Ивабрадин оказывает избирательное 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 может также взаимодействовать с I_h каналами сетчатки глаза, сходными по строению с I_f каналами сердца. Они участвуют в механизмах временной адаптации системы зрительного восприятия путем 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 приводит к *феномену изменения световосприятия (фотопсиям)*. Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля (см. раздел «Побочное действие»).

Основной фармакологический эффект ивабрадина – дозозависимое урежение 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 препарата), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд/мин) (см. раздел «Побочное действие»).

При применении препарата в рекомендованных дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10-15 уд/мин как в покое, так и при физической нагрузке, в результате этого снижается работа сердца и потребность миокарда в кислороде.

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не оказывает отрицательного инотропного эффекта) и процесс реполяризации желудочков. 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 у 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 лечения. Эффективность была подтверждена и для дозы 7,5 мг 2 раза в сутки. Дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 мг до 7,5 мг 2 раза в сутки был установлен в сравнительном исследовании с атенололом. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 минуту через 1 месяц 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 секунд. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина также была подтверждена у 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) и сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70%. Применение ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов.

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

Не выявлено улучшение показателей эффективности ивабрадина при добавлении к макси-

мальной дозе амлодипина на спаде его терапевтической активности (через 12 часов после приема внутрь), в то время как на максимуме активности амлодипина (через 3-4 часа после приема внутрь) была доказана дополнительная эффективность ивабрадина.

В исследованиях клинической эффективности ивабрадина его терапевтическое действие полностью сохранялось в течение 3-4 месяцев терапии. Во время лечения не было отмечено признаков снижения эффективности, а после прекращения лечения синдрома «отмены» не наблюдалось. Антиангинальный и антиишемический эффекты ивабрадина были связаны как с дозозависимым урежением ЧСС, так и со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС × систолическое артериальное давление) 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, которые принимали 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. Не выявлено различий между группами пациентов, принимавших ивабрадин на фоне стандартной терапии, и у пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ менее 40%), 86,9% которых получали бета-адреноблокаторы и плацебо, по суммарной частоте летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или ухудшения течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в подгруппе пациентов с ЧСС не менее 70 уд/мин.

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 реваскуляризации на 30%. У пациентов со стенокардией напряжения на фоне применения ивабрадина отмечено снижение относительного риска наступления осложнений (частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или ухудшения течения ХСН) на 24%. Отмеченное терапевтическое преимущество достигается, в первую очередь, за счет снижения частоты госпитализаций 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 (частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН) на 18%. Абсолютное снижение риска составило 4,2%. Выраженный терапевтический эффект наблюдался через 3 месяца от начала терапии ивабрадином.

Снижение 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 с ЧСС не менее 70 уд/мин получали стандартную терапию, которая включала бета-адреноблокаторы (89%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или ангиотензина II рецепторов антагонисты (91%), диуретики (83%) и антагонисты 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 урежение ЧСС в среднем на 15 уд/мин.

Фармакокинетика

Ивабрадин представляет собой S-энантиомер без признаков биоконверсии (по данным исследований *in vivo)*. Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное ивабрадина.

Всасывание

Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 1 часа после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет приблизительно 40% вследствие эффекта «первичного прохождения» через печень. 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

Связь с белками плазмы крови составляет примерно 70%. Объем распределения в равновесном состоянии – около 100 л. C_{max} в плазме крови при длительном применении в рекомендованной дозе 5 мг 2 раза в сутки составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации = 29%). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации = 38%).

Метаболизм

Ивабрадин преимущественно метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. 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. В то же время, одновременный прием ивабрадина с мощными ингибиторами или индукторами цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «С осторожностью»).

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ивабрадина составляет, в среднем, 2 часа (70-75% площади под кривой «концентрация-время» (AUC)), эффективный $T_{1/2}$ – 11 часов. Общий клиренс составляет примерно 400 мл/мин, почечный клиренс – примерно 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде.

Линейность / нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) не имеют существенных различий 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, так как лишь около 20% ивабрадина и его активного

метаболита S 18982 выводится почками (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (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 печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) ограничены и не позволяют оценить показатели фармакокинетики препарата у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) 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 ивабрадина 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 одновременном применении с мощными 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 «С осторожностью»).

Показания к применению

Стабильная стенокардия

Терапия стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом:

– 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-адреноблокатора.

Хроническая сердечная недостаточность

Для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с ухудшением течения ХСН) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин.

Противопоказания

– Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата;

– Брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения));

– Кардиогенный шок;

– Острый инфаркт миокарда;

– Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.);

– Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

– Синдром слабости синусового узла;

– Синоатриальная блокада;

– Наличие искусственного водителя ритма;

– Нестабильная стенокардия;

– Атриовентрикулярная (AV) блокада III степени;

– Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, 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 блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);

– Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);

– Применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;

– Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась);

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

С осторожностью

Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (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 умеренных ингибиторов и индукторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; одновременное применение с калийнесберегающими диуретиками; бессимптомная дисфункция левого желудочка; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; ХСН IV функционального класса по классификации NYHA; пигментная дегенерация сетчатки глаза (*retinitis pigmentosa*); артериальная гипотензия; возраст старше 75 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Раеном® противопоказано во время беременности.

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

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

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

Период грудного вскармливания

Прием препарата Раеном® противопоказан в период кормления грудью.

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

Способ применения и дозы

Препарат Раеном® следует 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.

Стабильная стенокардия

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет.

Через 3-4 недели применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Раеном® 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), дозу

препарата Раеном® необходимо уменьшить (например, до 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, прием препарата Раеном® следует прекратить (см. раздел «Меры предосторожности при применении»).

Если нет исчезновения симптоматики стенокардии в течение 3-х месяцев проводимой терапии, лечение препаратом необходимо прекратить.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза препарата Раеном® составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Лечение должно быть начато только у пациентов со стабильной ХСН.

После двух недель применения суточная доза препарата Раеном® 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 появления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд/мин, рекомендуется применять препарат Раеном® в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Если в процессе терапии ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин или если у пациента отмечаются симптомы выраженной брадикардии, для пациентов, принимающих препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки, доза препарата Раеном® должна быть снижена.

Если у пациентов, получающих препарат Раеном® в дозе 2,5 мг (по ½ 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 не более 50 уд/мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата Раеном® следует прекратить (см. раздел «Меры предосторожности при применении»).

Применение у пациентов старше 75 лет

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Раеном® составляет 2,5 мг (по ½ 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 препарата Раеном® составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»). Через 3-4 недели применения препарата, в зависимости от

терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

У пациентов с КК менее 15 мл/мин препарат следует применять с осторожностью (из-за недостаточного количества клинических данных).

Нарушение функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется применять препарат Раеном® в обычной дозе. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»). Через 3-4 недели применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

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

Препарат Раеном® противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку нет данных о применении ивабрадина у данной группы пациентов (можно ожидать существенного увеличения концентрации ивабрадина в плазме крови) (см. раздел «Противопоказания», «Фармакокинетика»).

Побочное действие

Наиболее частые побочные эффекты ивабрадина, брадикардия и фотопсия, носили дозозависимый характер и были обусловлены механизмом его фармакологического действия.

Нежелательные побочные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1 000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна – недостаточно данных для оценки частоты развития.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нечасто: вертиго, спазмы мышц;

Частота неизвестна: обморок, возможно связанный с брадикардией.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: изменения световосприятия (фотопсии[1]);

Часто: нечеткость зрения;

Частота неизвестна: диплопия, нарушения зрения.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Часто: брадикардия[2], атриовентрикулярная блокада I степени, желудочковая экстрасистолия, кратковременное повышение АД;

Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, удлинение интервала QT на ЭКГ;

Очень редко: фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная (AV) блокада II-III степени, синдром слабости синусового узла;

Частота неизвестна: выраженное снижение АД, возможно связанное с брадикардией.

Далее указаны нежелательные явления, выявленные в клинических исследованиях, которые встречались с одинаковой частотой как в группе пациентов, получавших ивабрадин, так и в контрольной группе, что предполагает их связь с заболеванием как таковым, а не с приемом ивабрадина: синусовая аритмия, стенокардия, в том числе нестабильная стенокардия, мерцательная аритмия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда и желудочковая тахикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота, запор, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: спазмы мышц.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Нечасто: гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частота неизвестна: 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 поля. Чаще всего фотопсии появлялись в первые 2 месяца терапии с последующим повторением. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Фотопсии исчезали на фоне терапии или после ее завершения.

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

Передозировка

Симптомы

Передозировка ивабрадина может приводить к выраженной и продолжительной брадикардии (см. раздел «Побочное действие»).

Лечение

Лечение выраженной брадикардии должно быть симптоматическим и проводиться в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с внутривенным введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка искусственного водителя ритма.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Нежелательные сочетания лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

– Антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон);

– Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT, не относящиеся к антиаритмическим средствам (например, пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для внутривенного введения).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных препаратов, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости одновременного применения данных препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. раздел «Меры предосторожности при применении»).

Изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450

Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и является очень слабым ингибитором данного цитохрома. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (мощных, умеренных и слабых ингибиторов) 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 снижают концентрацию ивабрадина в плазме крови.

Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. раздел «Меры предосторожности при применении»).

Противопоказанные сочетания лекарственных препаратов

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 (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 (препаратов, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Применение данных комбинаций противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Сочетания лекарственных препаратов, требующие осторожности

– Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4. Применение ивабрадина в комбинации с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазолом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 60 уд/мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина – 2,5 мг 2 раза в сутки. Необходим контроль ЧСС.

– Одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, барбитураты, фенитоин и растительные средства, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к снижению концентрации в плазме 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 Раеном® следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих Зверобой продырявленный.

– 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.

Комбинированное применение с другими лекарственными препаратами

Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих лекарственных средств: ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил), ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (например, симвастатин), БМКК – производных дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, лацидипин), дигоксина и варфарина. 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 ангиотензинпревращающего фермента (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 лекарственных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

Прочие виды взаимодействия, требующие осторожности при совместном применении

На фоне приема *грейпфрутового сока* отмечалось двухкратное повышение концентрации ивабрадина в плазме крови. В период терапии препаратом Раеном® по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Меры предосторожности при применении

Нарушение сердечного ритма

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

Во время терапии препаратом Раеном® следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). По клиническим показаниям (например, ухудшение течения стенокардии,

появление ощущения сердцебиения, нерегулярный сердечный ритм) в текущий контроль следует включать ЭКГ.

Риск развития фибрилляции предсердий может быть выше у пациентов с ХСН, принимающих препарат Раеном®. Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса. Пациенты с ХСН и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под контролем.

Применение у пациентов с брадикардией

Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 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), дозу препарата следует уменьшить. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Раеном® следует прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Раеном® совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. раздел «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 комбинированное применение с БМКК повышает эффективность ивабрадина (см. раздел «Фармакодинамика»).

Инсульт

Не рекомендуется назначать препарат Раеном® сразу после перенесенного инсульта, так как данные по применению препарата в этот период отсутствуют.

Функции зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел «Фармакодинамика»). В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза. Однако, данных о влиянии ивабрадина на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) нет. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей инструкции, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Раеном®. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis pigmentosa*) препарат Раеном® следует принимать с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

Артериальная гипотензия

Раеном® следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипотензией (из-за недостаточного количества клинических данных).

Раеном® противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.) (см. раздел «Противопоказания»).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) – сердечные аритмии

Увеличение риска развития выраженной брадикардии на фоне приема ивабрадина при проведении фармакологической кардиоверсии с целью восстановления синусового ритма не было доказано. Однако, вследствие недостаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата Раеном® следует прекратить за 24 часа до ее проведения.

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

Препарат Раеном® не следует применять при врожденным синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, способными удлинять интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При необходимости одновременного применения таких препаратов необходим строгий контроль ЭКГ (см. раздел «Меры предосторожности при применении»).

Урежение ЧСС вследствие приема препарата Раеном® 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 переход на другой гипотензивный препарат.

При изменении гипотензивной терапии у пациентов с ХСН, принимающих препарат Раеном®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени.

Хроническая сердечная недостаточность

Перед решением вопроса о применении препарата Раеном® течение сердечной недостаточности должно быть стабильным. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Раеном® у пациентов с ХСН IV функционального класса по классификации NYHA из-за ограниченных данных по применению препарата у этой категории пациентов.

Умеренная печеночная недостаточность

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

Тяжелая почечная недостаточность

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

Вспомогательные вещества

Препарат Раеном® содержит лактозу, поэтому не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами

Ивабрадин не влияет на способность к управлению транспортными средствами и выполнению работ, требующих высокой скорости психомоторных реакций. Однако следует помнить о возможности появления фотопсии при резком изменении интенсивности освещения, особенно при управлении транспортными средствами в ночное время.

Форма выпуска

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

По 14 таблеток в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель:

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,

540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99 – 105, Румыния

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.: (495) 363–39–50, Факс: (495) 363–39–49

Заместитель Директора Представительства

ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) в г. Москва Волович Н.В.