ЛП-N=(000890)-(РГ-RU) от 03.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Импликор, 5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Импликор, 7,5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Импликор, 5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Импликор, 7,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ивабрадин + метопролол.
Импликор, 5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит ивабрадина гидрохлорида 5,39 мг (соответствует ивабрадина основания 5 мг) и метопролола тартрата 25 мг.
Импликор, 7,5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит ивабрадина гидрохлорида 8,085 мг (соответствует ивабрадина основания 7,5 мг) и метопролола тартрата 25 мг.
Импликор, 5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит ивабрадина гидрохлорида 5,39 мг (соответствует ивабрадина основания 5 мг) и метопролола тартрата 50 мг.
Импликор, 7,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит ивабрадина гидрохлорида 8,085 мг (соответствует ивабрадина основания 7,5 мг) и метопролола тартрата 50 мг.
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Импликор, 5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировками на одной стороне – , на другой – цифра 1.

Импликор, 7,5 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировками на одной стороне – , на другой – цифра 3.

Импликор, 5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировками на одной стороне – , на другой – цифра 2.

Импликор, 7,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировками на одной стороне – , на другой – цифра 4.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Импликор - 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером.

Лекарственный препарат Импликор назначают только пациентам, которые уже принимают ивабрадин и метопролол в оптимальных дозах.

Решение об изменении режима дозирования рекомендуется принимать на основании серии измерений частоты сердечных сокращений (ЧСС), результатов записи электрокардиограммы (ЭКГ) или 24-часового холтеровского мониторирования. Коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола, обеспечивая прием пациентом оптимальной дозы метопролола и ивабрадина.

Если не наблюдается уменьшения симптомов стенокардии в течение 3 месяцев после начала лечения, лечение препаратом Импликор следует прекратить.

Если в период лечения ЧСС в покое снижается ниже 50 уд./мин, или у пациента развиваются симптомы, характерные для брадикардии (головокружение, повышенная утомляемость или снижение артериального давления (АД), дозу препарата необходимо уменьшить, осуществляя подбор новой дозы для препаратов на основе монокомпонентов, чтобы обеспечить прием оптимальной дозы метопролола. После снижения дозы монокомпонентов ивабрадина и метопролола необходимо контролировать ЧСС (см. раздел 4.4.). Лечение должно быть отменено, если, несмотря на снижение дозы, ЧСС остается ниже 50 уд./мин или сохраняются симптомы брадикардии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте старше 65 лет применять препарат Импликор следует с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы лекарственного препарата Импликор.

При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять препарат следует с осторожностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Импликор можно применять у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Импликор у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.

Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Дети

Эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Импликор у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена (нет данных).

Способ применения

Импликор следует принимать внутрь по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости.

Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей (см. раздел 5.2.). Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением лекарственного препарата Импликор.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивабрадину, метопрололу, другим бета-адреноблокаторам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Выраженная или симптоматическая брадикардия (см. раздел 4.2.);
- Кардиогенный шок;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Острый инфаркт миокарда или подозрение на острый инфаркт миокарда, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление (САД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью;
- Синдром слабости синусового узла (включая синоатриальную блокаду);
- Атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- Тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия;
- Нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- Пациенты, получающие курс инотропной терапии бета-адреномиметиками;
- Пациенты, зависимые от электрокардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией);
- Нестабильная стенокардия;
- Тяжелое заболевание периферических сосудов;
- Нелеченая феохромоцитома;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Метаболический ацидоз;
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4 (цитохром P450 3A4), такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодоном (см. разделы 4.5. и 5.2.);
- Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, поскольку они относятся к умеренным ингибиторам изофермента CYP3A4 и обладают способностью снижать ЧСС (см. раздел 4.5.);
- Беременность, грудное вскармливание и применение женщинами с сохраненным детородным потенциалом, не использующими надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с:

умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); артериальной гипотензией легкой и средней степени тяжести; врожденным удлинением интервала QT или одновременно принимающих лекарственные средства, удлиняющие интервал QT; стенокардией Принцметала; бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких; атриовентрикулярной блокадой 1 степени; с нарушениями ритма сердца; инсультом; тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин); артериальной гипертензией; хронической сердечной недостаточностью; обструктивной болезнью легких; сахарным диабетом, особенно при одновременном применении инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов; псориазом; тиреотоксикозом; пигментной дегенерацией сетчатки; тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе и получавших десенсибилизирующую терапию, пожилого возраста (старше 65 лет).

При: хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушениях внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронии; ХСН IV функционального класса по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); одновременном применении амиодарона или мощных антиаритмических препаратов I класса; общем наркозе.

Предупреждения в отношении одновременного приема с другими лекарственными препаратами указаны в разделе 4.5.

Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию лекарственным препаратом Импликор следует проводить с осторожностью.

Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов со стабильной стенокардией

Применение препарата Импликор показано только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у пациентов со стенокардией (см. раздел 5.1.).

Контроль ЧСС

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Такое определение должно быть также проведено к пациентам с низкой ЧСС, в частности, если ЧСС опускается ниже 50 уд./мин или при снижении дозы (см. раздел 4.2.).

Нарушения сердечного ритма

Ивабрадин неэффективен для лечения или профилактики аритмий и, вероятно, его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Поэтому препарат Импликор не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла.

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий (см. раздел 4.8.). Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса. На фоне применения препарата Импликор необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в методы контроля следует включать ЭКГ. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, а в случае появления подобных симптомов нужно рекомендовать немедленно обратиться к своему лечащему врачу. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательным образом проанализировано.

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

Применение у пациентов с низкой ЧСС

Применение ивабрадина противопоказано, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин.

Если на фоне терапии препаратом Импликор наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола, или отменить лечение (см. раздел 4.2.).

Комбинированное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

Применение препарата совместно с БМКК, снижающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. подраздел «С осторожностью» и раздел 4.5.).

Не было выявлено проблем в отношении безопасности при комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК - производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин. Не установлено дополнительной эффективности ивабрадина при совместном применении с дигидропиридиновыми БМКК (см. раздел 5.1.).

Хроническая сердечная недостаточность

В период назначения препарата Импликор состояние пациентов, страдающих ХСН, должно быть стабильным. У пациентов с ХСН IV ФК (функциональный класс) по классификации NYHA препарат Импликор рекомендуется применять с осторожностью, так как данные о применении препарата у данной группы пациентов ограничены.

Инсульт

Не рекомендуется назначать препарат Импликор сразу после перенесенного инсульта, так как данные по применению ивабрадина у этих пациентов отсутствуют.

Атриовентрикулярная блокада (AV) I степени

У пациентов с AV блокадой I степени терапию лекарственным препаратом Импликор следует проводить с осторожностью.

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Следует соблюдать осторожность при применении лекарственного препарата Импликор у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Функции зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел 5.1.). В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза при длительном применении. При возникновении неожиданного ухудшения зрительных функций необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема лекарственного препарата Импликор. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат следует принимать с осторожностью (см. подраздел «С осторожностью»).

Отмена терапии

Нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца. После прекращения приема лекарственного препарата Импликор пациент должен немедленно начать прием метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной дозе. Прием ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола в виде монокомпонентного препарата следует снижать постепенно, желательно в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов, снижение дозы должно быть более постепенным.

Артериальная гипотензия

Из-за недостаточного количества клинических данных применения ивабрадина у пациентов с артериальной гипотензией легкой и средней степени тяжести Импликор следует назначать с осторожностью этим пациентам. Импликор противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.) (см. раздел 4.3.).

Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии

Не доказано повышение риска развития выраженной (тяжелой) брадикардии при восстановлении синусового ритма после фармакологической кардиоверсии у пациентов, принимающих ивабрадин. Тем не менее, из-за отсутствия достаточных данных, плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина.

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

Импликор не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5.). При необходимости такой терапии следует обеспечить тщательный кардиомониторинг (см. раздел 4.4.). Уменьшение ЧСС, вызванное ивабрадином, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может служить пусковым фактором тяжелых нарушений ритма сердца, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии

Имеются данные о том, что в период лечения ивабрадином у 7,1 % пациентов отмечались эпизоды повышения АД в сравнении с 6,1 % пациентов, принимавших плацебо. Эти эпизоды наблюдались, как правило, вскоре после изменения антигипертензивной терапии, носили преходящий характер и не оказывали значимого влияния на действие ивабрадина. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получающих ивабрадин, изменение терапии должно сопровождаться регулярным контролем АД.

Применение у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Несмотря на то, что метопролол является кардиоселективным бета-адреноблокатором, его следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ.

При необходимости следует назначать бронходилатирующие средства, которые избирательно стимулируют бета-2-адренорецепторы, например, тербуталин. Если препараты группы селективных бета-2-адреномиметиков уже применяются, может потребоваться увеличение их дозы.

Тяжелые поражения периферических сосудов

У пациентов с поражениями периферических артерий (болезнь или синдром Рейно, артериит или хронические облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей) применение бета-адреноблокаторов может ухудшить течение заболевания. В таких случаях следует отменить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

препарат Импликор и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Предпочтительно назначение кардиоселективных бета-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью, однако применять их следует с осторожностью.

Феохромоцитома

При подтвержденном или предполагаемом диагнозе феохромоцитомы применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

Импликор следует применять с осторожностью у пациентов с сахарным диабетом, особенно на фоне инсулинотерапии или лечении пероральными гипогликемическими препаратами. Пациентов необходимо предупреждать о том, что бета-адреноблокаторы могут скрывать (маскировать) такой симптом гипогликемии, как тахикардия. В то же время, такие симптомы, как сонливость и потливость не обязательно могут подавляться, и может отмечаться повышенная потливость.

Стенокардия Принцметала

Применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилататорами.

Псориаз

Применение бета-адреноблокаторов может вызвать обострение течения псориаза. Пациентам с псориазом или имеющим псориаз в анамнезе бета-адреноблокаторы можно назначать только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Тиреотоксикоз

Симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов.

Общая анестезия

Длительное лечение бета-адреноблокаторами, как правило, не должно отменяться перед проведением хирургического вмешательства. Сниженная способность миокарда отвечать на адренергическую стимуляцию может повышать риск осложнений общей анестезии и хирургических манипуляций. Врача-анестезиолога необходимо предупредить о проводимом лечении. Если отмена бета-блокатора все-таки необходима, прием препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов в период лечения бета-адреноблокаторами.

Аллергические реакции

С осторожностью следует применять препарат у пациентов, имеющих в анамнезе указание на тяжелые аллергические реакции, а также у пациентов, получающих десенсибилизирующую терапию, так как существует риск развития более тяжелых анафилактических реакций.

Метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. Введение эпинефрина (адреналина) пациентам, получающим бета-адреноблокаторы, не всегда сопровождается желаемым терапевтическим действием (см. раздел 4.5.).

Спортсмены

Препарат Импликор содержит в качестве действующего вещества метопролол, который может давать положительный результат допинг-теста у спортсменов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях по изучению взаимодействия между ивабрадином и метопрололом у здоровых добровольцев не установлено взаимного влияния на эффекты каждого из действующих веществ. Ниже представлена информация о возможном взаимодействии с другими лекарственными препаратами.

Противопоказания к одновременному применению

Связанные с ивабрадином

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 4.3.). 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.

Связанные с метопрололом

Одновременное курсовое инотропное лечение бета-адреномиметиками с метопрололом противопоказано (см. раздел 4.3.).

Связанные с ивабрадином и метопрололом

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: совместное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средства, урежающие частоту сердечных сокращений) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением площади под кривой «концентрация-время» (AUC) ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным снижением ЧСС на 5 уд./мин. Данное сочетание препаратов противопоказано (см. раздел 4.3.).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), такие как верапамил или дилтиазем, при внутривенном введении могут усилить гипотензивное действие бета-адреноблокаторов, усугубляя влияние на ЧСС, атриовентрикулярную проводимость и сократительную способность миокарда. Возможно усиление отрицательных инотропного и хронотропного эффектов. В связи с этим, в период лечения бета-адреноблокаторами внутривенное введение этих препаратов противопоказано (см. раздел 4.3.).

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Связанные с ивабрадином

• Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

- Антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон, прокаинамид).
- Лекарственные средства, 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 средств, поскольку снижение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. раздел 4.4.).

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

Связанные с метопрололом

Применение следующих комбинаций с метопрололом следует исключать:

- Барбитураты: при одновременном применении фенобарбитала доказано, что барбитураты значительно усиливают метаболизм метопролола за счет индукции фермента. Снижение плазменной концентрации метопролола и, как следствие, уменьшение его терапевтического действия (более активный печеночный метаболизм) отмечали на фоне применения фенобарбитала.
- Гипотензивные средства центрального действия (например, клонидин).

Возможен значительный подъем АД при внезапной отмене препаратов центрального действия. Не следует резко прекращать прием гипотензивных препаратов центрального действия. Внезапная отмена таких препаратов, особенно если она предшествовала отмене бета-адреноблокатора, может повысить риск рикошетной гипертензии.

Одновременный прием клонидина и неселективных бета-адреноблокаторов, возможно, и селективных бета-адреноблокаторов, повышают риск рикошетной гипертензии. В случае одновременного приема клонидина, его прием следует продолжить еще некоторое время в случае отмены бета-адреноблокатора.

- Антиаритмические препараты I класса (например, хинидин, токаинид, прокаинамид, аймалин, амиодарон, флекаинид и дизопирамид).
- Бета-адреноблокаторы могут усилить отрицательное инотропное действие антиаритмических препаратов и увеличить время внутрипредсердной проводимости. У пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

предшествующей дисфункцией синусового узла одновременный прием с амиодароном может сопровождаться усилением электрофизиологических эффектов с развитием брадикардии, остановки синусового узла и атриовентрикулярной блокады. Период полувыведения амиодарона – очень длительный (около 50 дней), поэтому взаимодействие препаратов может проявиться спустя продолжительный период времени после его отмены. Антиаритмические препараты I класса, такие как хинидин, токаинид, прокаинамид, аймалин, амиодарон, флекаинид и дизопирамид, могут потенцировать действие метопролола на ЧСС и атриовентрикулярную проводимость.

Финголимод может усилить отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Одновременное применение финголимода и метопролола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения финголимода и препарата Импликор требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль частоты сердечных сокращений, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимода и препарата Импликор).

Сопутствующее применение с осторожностью

Связанное с ивабрадином

- Не калийсберегающие диуретики (тиазидные и петлевые диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмий. В связи с тем, что ивабрадин способен вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии может предрасполагать к развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, независимо от того, является ли удлинение интервала QT врожденным или следствием воздействия лекарственных препаратов.
- Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазолом) возможно при назначении минимальной начальной дозы ивабрадина 2,5 мг 2 раза в сутки, при ЧСС в покое более 70 уд./мин и под контролем ЧСС.
- Индукторы изофермента CYP3A4: (например, такие как рифампицин, барбитураты, фенитоин и Зверобой продырявленный) при совместном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина и потребовать увеличения дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина 10 мг 2 раза в сутки и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный, было отмечено двукратное снижение AUC ивабрадина. Не следует применять препараты, содержащие Зверобой продырявленный, на фоне терапии ивабрадином.

Связанные с метопрололом

Метопролол является субстратом изофермента CYP2D6 цитохрома Р 450. Вещества, индуцирующие и ингибирующие ферменты, могут изменять концентрацию метопролола в плазме крови.

- Рифампицин снижает концентрацию метопролола в плазме крови.
- Циметидин, препараты, содержащие этанол, гидралазин могут повышать концентрацию метопролола в плазме крови. Метопролол подвергается метаболизму преимущественно в печени, но не только, с участием изофермента CYP2D6 (см. раздел 5.2.).
- лекарственные препараты, ингибирующие изофермент CYP2D6, например селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как пароксетин, флуоксетин и сертралин, а также дифенгидрамин, гидроксихлорохин, целекоксиб, тербинафин, препараты группы нейролептических средств (например, хлорпромазин, трифлуопромазин, хлорпротиксен) и, возможно, пропафенон, могут повышать концентрацию метопролола в плазме крови.
- Ингибирующий эффект на изофермент CYP2D6 также отмечен у амиодарона и хинидина (антиаритмических препаратов).

Метопролол может снижать выведение других лекарственных препаратов (например, лидокаина).

У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, ингаляционные анестетики усиливают брадикардию.

Может потребоваться снижение дозы метопролола в случае начала приема препаратов следующих групп:

- Нитраты - в связи с риском усиления гипотензивного эффекта метопролола;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Сердечные гликозиды (дигоксин) – при одновременном приеме с бета-адреноблокаторами могут замедлять скорость атриовентрикулярного проведения и вызывать брадикардию;

- Бета-адреноблокаторы (например, в форме глазных капель) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) – рекомендуется тщательный контроль состояния пациентов, так как при одновременном приеме с бета-адреноблокаторами повышается риск брадикардии и усиления гипотензивного действия.

- Эпинефрин (адреналин): если при определенных обстоятельствах пациентам, получающим бета-адреноблокаторы, необходимо введение эпинефрина (адреналина), надо учитывать, что гипотензивный эффект значительно менее выражен у кардиоселективных бета-адреноблокаторов, чем у неселективных.

- Парасимпатомиметики: одновременный прием парасимпатомиметиков может вызвать длительную брадикардию.

- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием НПВП, например, индометацина, может снизить антигипертензивное действие метопролола.

- Инсулин и пероральные сахароснижающие препараты.

Метопролол может усилить гипогликемический эффект пероральных сахароснижающих препаратов и привести к маскировке симптомов гипогликемии. Может потребоваться изменение дозы пероральных сахароснижающих препаратов.

Комбинации лекарственных препаратов, которые нужно принимать во внимание:

Связанные с ивабрадином

Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих препаратов: ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол), силденафил, ингибиторов ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А) редуктазы (симвастатин), производных дигидропиридинового ряда БМКК (амлодипин, лацидипин), дигоксина и варфарина. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, на фармакодинамику и фармакокинетику дигоксина, варфарина, и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

В клинических исследованиях не отмечено проблем в отношении безопасности при применении ивабрадина 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 антиагрегантами.

Цитохром Р450 3А4 (изофермент CYP3A4): ивабрадин метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 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 уменьшают концентрацию ивабрадина в плазме крови. Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. раздел 4.4.).

Связанные с метопрололом

- Одновременный прием трициклических антидепрессантов и нейролептиков может сопровождаться усилением антигипертензивного эффекта и повышением риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

- Одновременное применение мефлохина может сопровождаться риском развития выраженной брадикардии (аддитивный эффект).

- При одновременном внутривенном введении дипиридамола возможно усиление антигипертензивного эффекта.

- Альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии (альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин), могут усиливать гипотензивное действие метопролола и повышать риск ортостатической гипотензии.

- Эрготамин (при совместном приеме возможно усиление вазоконстрикции).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Кураreподобные миорелаксанты (усиление нейромышечной блокады).

- Флоктафенин (бета-адреноблокаторы могут препятствовать компенсаторной реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциированной с артериальной гипотензией или шоком, который может развиться на фоне флоктафенина).

- Антациды – при одновременном приеме отмечено повышение концентрации метопролола в плазме крови.

Дети

Связанное с ивабрадином

Исследования взаимодействия изучали только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время приема препарата (см. раздел 4.3.).

Беременность

Лекарственный препарат Импликор противопоказан при беременности, учитывая имеющиеся данные для его компонентов (см. раздел 4.3.).

В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении ивабрадина во время беременности. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность, выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие ивабрадина. Потенциальный риск у человека не установлен, поэтому применение ивабрадина во время беременности противопоказано.

Данные о применении метопролола во время беременности ограничены (известно о менее чем 300 случаях завершившихся беременностей). Результаты исследований на животных не демонстрируют прямой или косвенной репродуктивной токсичности метопролола. Метопролол возможно назначать беременным только в случае крайней необходимости. Бета-адреноблокаторы снижают кровоток через плаценту, что может повышать риск преждевременных родов, выкидыша и внутриутробной гибели плода. Возможно также появление ряда нежелательных эффектов у плода и новорожденного, включая гипогликемию, брадикардию, снижение АД и нарушения дыхания. Риск сердечно-легочных осложнений выше в постнатальном периоде. Применение препарата во время беременности должно сопровождаться постоянным контролем за состоянием плода, а также в течение нескольких дней после родов.

Лактация

Применение лекарственного препарата Импликор в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3.). В исследованиях на животных обнаружено, что ивабрадин выделяется с грудным молоком. В случае необходимости применения ивабрадина, грудное вскармливание должно быть прекращено и должен быть выбран другой способ вскармливания ребенка. Метопролол накапливается в грудном молоке в количестве, в 3 раза превышающем концентрацию в плазме крови матери.

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата Импликор на способность к деторождению не получены.

В доклинических исследованиях не установлено влияние ивабрадина и метопролола на фертильность животных.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Имеющиеся в отношении монокомпонентов данные предполагают возможное влияние лекарственного препарата Импликор на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами.

Ивабрадин может оказывать неблагоприятное влияние на способность к управлению автомобилем. Пациентов следует предупредить о том, что ивабрадин может вызывать преходящее изменение светового восприятия (в основном, в виде фосфенов). Феномен измененного светового восприятия может провоцироваться резким изменением интенсивности освещения, особенно при поездках в ночное время. Ивабрадин не влияет на работу с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

механизмами. В пострегистрационном периоде были сообщения о затруднениях вождения автомобиля из-за симптомов со стороны органа зрения на фоне приема ивабрадина.
Метопролол оказывает влияние на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость). Кроме того, эти клинические симптомы могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. При появлении вышеперечисленных симптомов пациентам следует воздержаться от выполнения видов деятельности, требующих концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Профиль безопасности лекарственного препарата Импликор основан на известных профилях безопасности каждого из его действующих веществ по отдельности.

Резюме профиля безопасности

Из нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на фоне применения ивабрадина наиболее часто отмечались: изменение световосприятия (фосфены) и брадикардия. Эти НЛР носят дозозависимый характер и связаны с механизмом действия препарата.
Наиболее частыми НЛР во время лечения метопрололом были: брадикардия, «кошмарные» сновидения, головная боль, сонливость, бессонница, головокружение, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, похолодание конечностей, болезнь Рейно, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боль в животе, рвота, повышенная утомляемость, нарушение либидо.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 представлена информация о НЛР, которые были отмечены при применении ивабрадина и метопролола по отдельности, и классифицированных согласно MedDRA (медицинский словарь для регуляторной деятельности). Нежелательные реакции приведены в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), неуточненной частоты (не может быть оценена по доступным данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении ивабрадина и метопролола

Органы и системы органов (по терминологии MedDRA)	**Нежелательная реакция (по терминологии MedDRA)**	**Частота**	
		Ивабрадин	**Метопролол**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	эозинофилия	нечасто	-
	тромбоцитопения	-	редко
	лейкопения	-	очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	обострение псориаза	-	нечасто
Нарушения метаболизма и питания	гиперурикемия	нечасто	-
	гипогликемия	-	нечасто
Психические нарушения	ночные кошмары, патологические сновидения	-	часто
	депрессия	-	нечасто
	спутанность сознания	-	нечасто
	галлюцинации	-	нечасто
	повышенная возбудимость	-	редко
	тревога	-	редко
	деперсонализация	-	очень редко
	головная боль	часто	часто
	сонливость	-	часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны нервной системы	бессонница	-	часто
	головокружение	часто	часто
	потеря сознания	нечасто*	редко
	парестезия	-	нечасто
	ступор	-	нечасто
	замедление скорости психических и двигательных реакций, понимания	-	нечасто
	амнезия	-	очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	изменения световосприятия (фосфены)	очень часто	-
	нечеткость зрения	часто	-
	нарушение зрения	нечасто*	редко
	синдром «сухого глаза»	-	нечасто
	раздражение конъюнктивы глаз	-	нечасто
	диплопия	нечасто*	-
	конъюнктивит	-	редко
	снижение продукции слезы	-	редко
	ксерофтальмия	-	очень редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	системное головокружение (вертиго)	нечасто	-
	шум в ушах	-	редко
	нарушение слуха, снижение слуха	-	очень редко
	глухота	-	очень редко
Нарушения со стороны сердца	брадикардия	часто	часто
	атриовентрикулярная блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ)	часто	-
	желудочковые экстрасистолы	часто	-
	фибрилляция предсердий	часто	-
	ощущение сердцебиения	нечасто	часто
	суправентрикулярные экстрасистолы	нечасто	-
	сердечная недостаточность	-	нечасто
	кардиогенный шок	-	нечасто
	боль в грудной клетке	-	нечасто
	атриовентрикулярная блокада I степени	-	нечасто
	нарушения ритма сердца	-	редко
	нарушение проводимости миокарда	-	редко
	атриовентрикулярная блокада II степени	очень редко	-
	атриовентрикулярная блокада III степени	очень редко	-
	синдром слабости синусового узла	очень редко	-
	учащение и утяжеление приступов у пациентов со стенокардией	-	очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны сосудов	неконтролируемое АД	часто	-
	ортостатическая гипотензия (с обмороками)	-	часто
	ощущение похолодания конечностей	-	часто
	болезнь Рейно	-	часто
	артериальная гипотензия (возможно, обусловленная брадикардией)	нечасто*	-
	снижение АД	-	нечасто
	перемежающаяся хромота	-	нечасто
	сухая гангрена (у пациентов с тяжелым поражением сосудов конечностей до начала лечения)	-	очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка при физической нагрузке	-	часто
	одышка	нечасто	-
	бронхоспазм (в том числе у пациентов, не имеющих указаний на бронхообструктивный синдром в анамнезе)	-	нечасто
	ринит	-	редко
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота	нечасто	часто
	запор	нечасто	часто
	диарея	нечасто	часто
	боль в животе	нечасто*	часто
	рвота	-	часто
	сухость слизистой оболочки полости рта	-	редко
	дисгевзия	-	редко
	ретроперитонеальный фиброз	-	очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	отклонения показателей функции печени	-	редко
	нарушение функции печени	-	редко
	гепатит	-	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	ангионевротический отек	нечасто*	-
	кожная сыпь	нечасто*	нечасто
	псориаз, кожные псориазоподобные высыпания	-	нечасто
	дистрофические изменения кожи	-	нечасто
	крапивница	редко*	нечасто
	гипергидроз	-	нечасто
	алопеция	-	редко
	кожный зуд	редко*	-
	покраснение кожи	редко*	-
	реакции фоточувствительности	-	очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	мышечные спазмы	нечасто	нечасто
	мышечная слабость	-	редко
	артралгия	-	очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нарушение либидо	-	часто
	половая дисфункция/импотенция	-	редко
	болезнь Пейрони	-	очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенная утомляемость	нечасто*	очень часто
	астения (возможно, как следствие брадикардии)	нечасто*	-
	отеки	-	нечасто
	увеличение массы тела	-	нечасто
	общее недомогание (возможно, как следствие брадикардии)	редко*	-
Лабораторные и инструментальные данные	повышение креатинина в плазме крови	нечасто	-
	удлинение интервала QT на ЭКГ	нечасто	-
	повышение активности «печеночных» трансаминаз	-	редко

* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных клинических исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменение световосприятия (фосфены) 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 имеют вид ореола, распадения зрительной картинки на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляться в виде ярких цветовых вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). Как правило, симптомы появляются в течение первых 2 месяцев лечения и впоследствии могут повторяться. Выраженность фосфенов обычно слабая или умеренная. Все симптомы прекращались во время или после завершения лечения, причем у 77,5 % пациентов симптомы исчезали в период лечения. Менее 1 % пациентов были вынуждены изменить свою обычную ежедневную активность или прекратить лечение препаратом в связи с возникновением фосфенов.

Брадикардия наблюдалась у 3,3 % пациентов, в основном в течение первых 2-3 месяцев лечения. У 0,5 % пациентов отмечалась тяжелая брадикардия с ЧСС 40 уд./мин и менее.

По данным клинического исследования, фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3 % пациентов, принимавших ивабрадин, по сравнению с 3,8 % в группе плацебо. Согласно анализу объединенных данных клинических исследований с периодом наблюдения не менее 3 месяцев, и с участием более чем 40000 пациентов, фибрилляция предсердий наблюдалась у 4,86 % пациентов, принимающих ивабрадин, в сравнении с 4,08 % в контрольных группах.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тел.: +7 800 550 99 03
http://roszdravnadzor.gov.ru
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

О случаях передозировки лекарственного препарата Импликор не сообщалось.
Симптомы
Связанные с ивабрадином симптомы передозировки могут включать тяжелую и продолжительную брадикардию.
Связанные с метопрололом. Может наблюдаться тяжелая артериальная гипотензия, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, нарушение сознания, кома, тошнота, рвота, цианоз кожных покровов и слизистых оболочек. Симптомы могу нарастать при одновременном употреблении алкоголя, приеме антигипертензивных препаратов, хинидин-содержащих лекарственных препаратов, а также барбитуратов.
Симптомы передозировки обычно проявляются в период от 20 минут до 2 часов после приема препарата.
Лечение
Помимо общих мер (промывание желудка, которое проводится в течение 4 часов после приема препарата и в случае тяжелой интоксикации, и прием активированного угля), пациенты должны находиться под наблюдением в отделении интенсивной терапии, где проводится коррекция жизненно важных показателей, если необходимо.
В случае тяжелой брадикардии показана симптоматическая терапия. При брадикардии с нарушением гемодинамики проводится внутривенное введение β-адреномиметиков. При необходимости может проводиться имплантация временного электрокардиостимулятора. Потенциальным антидотом метопролола является атропин (в дозе 0,5-2 мг внутривенно), с предшествующим внутривенным введением глюкагона (1-5 мг, но не более 10 мг). Дополнительно возможно введение бета-симпатомиметиков в дозах, рассчитанных на массу тела пациента и с учетом желаемого клинического эффекта (добутамин, эпинефрин (адреналин). Может потребоваться применение доз, превышающих терапевтические.
При судорогах рекомендуется медленное внутривенное введение диазепама.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; бета-адреноблокаторы в комбинации с другими средствами.
Код АТХ: C07FX05

Механизм действия
Ивабрадин
Ивабрадин – препарат, снижающий частоту сердечных сокращений, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I_f каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих 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. Они участвуют в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. При провоцирующих обстоятельствах (например, быстрая смена яркости в области зрительного поля) частичное ингибирование I_h каналов ивабрадином вызывает феномен изменения световосприятия (фосфен). Для фосфенов характерно преходящее усиление яркости в ограниченной области зрительного поля (см. раздел 4.8.).
Метопролол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Метопролол - кардиоселективный блокатор, блокирующий β_1-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β_2-адренорецепторов (локализованные, главным образом, в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью (ВСА).

Фармакодинамические эффекты

Ивабрадин

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Анализ зависимости величины снижения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг два раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато», что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд./мин) (см. раздел 4.8.).

При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень снижения ЧСС составляет примерно 10 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 оказывает 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.

У пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 30-45 %) было показано, что ивабрадин не влиял на ФВЛЖ.

Метопролол

Метопролол уменьшает или блокирует действие катехоламинов на сердце, что приводит к снижению ЧСС, сократимости миокарда и сердечного выброса. Он обладает антигипертензивным действием как в положении стоя, так и лежа, а также препятствует подъему АД при физической нагрузке.

Клиническая эффективность и безопасность

Ивабрадин

Антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина была изучена в ходе 5 исследований (три из которых проводились в сравнении с плацебо и по одному – в сравнении с атенололом и амлодипином) у пациентов со стабильной хронической стенокардией.

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 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 подтверждалась 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 часов.

Прием ивабрадина пациентами, принимающими атенолол в дозе 50 мг 1 раз в сутки, показал дополнительную эффективность в отношении всех показателей нагрузочных проб на спаде его фармакологической активности (через 12 часов после приема внутрь).

Ивабрадин на спаде фармакологической активности (через 12 часов после приема внутрь) не оказал дополнительного эффекта при добавлении к амлодипину в дозе 10 мг в сутки , в то время как на максимуме активности ивабрадин (через 3-4 часа после приема внутрь) его дополнительная эффективность была доказана.

Ивабрадин на спаде фармакологической активности (через 12 часов после приема внутрь) в течение 6-недельного лечения продемонстрировал статистически значимую дополнительную

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

эффективность в достижении ответа на лечение (определяемого как снижение приступов стенокардии, по меньшей мере до 3 в неделю и/или увеличение времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм по крайней мере на 60 сек во время нагрузочной пробы на беговой дорожке) при добавлении к амлодипину в дозе 5 мг один раз в сутки или к нифедипину в дозе 30 мг один раз в сутки. Не было показано улучшения показателей эффективности ивабрадина, оцениваемой по достижению вторичных конечных точек при выполнении нагрузочных проб, на спаде терапевтической активности, в то же время эффективность была показана на максимуме активности (3-4 часа после приема ивабрадина внутрь).

В исследованиях клинической эффективности препарата эффекты ивабрадина полностью сохранялись 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. Антиангинальные и антиишемические эффекты ивабрадина были связаны с дозозависимым снижением ЧСС, а также 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 сосудистое сопротивление (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 ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности (ФВЛЖ более 40 %) на фоне поддерживающей терапии, терапия ивабрадином в дозах выше рекомендованных (начальная доза 7,5 мг два раза в день (5 мг два раза в день, при возрасте старше 75 лет), которая затем титровалась до 10 мг два раза в день), 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 %, в группе плацебо – 2,1 %. 7,1 % пациентов в ходе исследования принимали верапамил, дилтиазем или мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.

У пациентов со стенокардией класса II или выше по классификации Канадского Кардиологического общества было выявлено небольшое статистически значимое увеличение числа случаев первичной комбинированной конечной точки при применении ивабрадина, чего не наблюдалось в подгруппе всех пациентов со стенокардией (класс I и выше). В данном исследовании была использована более высокая, по сравнению с одобренной, доза, что тем не менее не объясняет полученных результатов.

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 заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения хронической сердечной недостаточности (ХСН). У пациентов с симптоматической стенокардией не было выявлено значительных различий по частоте возникновения смерти вследствие сердечно-сосудистой причины или госпитализации вследствие развития нефатального инфаркта миокарда или сердечной недостаточности (частота возникновения - 12,0 % в группе ивабрадина и 15,5 % в группе плацебо, соответственно).

Метопролол

У пациентов с ишемической болезнью сердца метопролол снижает частоту и тяжесть эпизодов ишемии и повышает толерантность к физическим нагрузкам. Указанные положительные эффекты метопролола, возможно, обусловлены снижением потребности миокарда в кислороде в результате снижения ЧСС и сократимости миокарда.

5.2. Фармакокинетические свойства

Скорость и степень абсорбции ивабрадина и метопролола при приеме внутрь в составе препарата Импликор существенно не отличаются от соответствующих значений скорости и степени абсорбции в случаях, когда оба препарата применяются по отдельности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Ивабрадин

В физиологических условиях ивабрадин быстро высвобождается из таблетки и хорошо растворяется в воде (растворимость более 10 мг/мл). Ивабрадин представляет собой S-энантиомер, с отсутствием биоконверсии по данным исследований *in vivo*. Основным активным метаболитом препарата является N-десметилированное производное ивабрадина.

Абсорбция

После приёма внутрь ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1 час после приёма внутрь натощак. Абсолютная биодоступность таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет приблизительно 40 %, что обусловлено эффектом «первого прохождения» через кишечник и печень.

Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 час и увеличивает экспозицию с 20 % до 30 %. Для уменьшения вариабельности экспозиции препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи (см. раздел 4.2.).

Распределение

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

Биотрансформация

Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное ивабрадина (S 18982), доля которого составляет 40 % от введенной дозы ивабрадина. Метаболизм этого активного метаболита ивабрадина также происходит при участии изофермента CYP3A4. Ивабрадин обладает незначительным сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его, и вследствие этого не оказывает влияния на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. Наоборот, применение мощных ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4 может сопровождаться значительным изменением концентрации ивабрадина в плазме крови (см. раздел 4.5.).

Элиминация

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

Линейность/нелинейность фармакокинетики

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние снижения функции почек (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 4.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (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 (10 баллов и более по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше, и в общей популяции пациентов (см. раздел 4.2.).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что снижение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и его активного метаболита S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15-20 мг 2 раза в день. 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 мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному снижению ЧСС. При совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 этот риск ниже (см. разделы 4.3., 4.4. и 4.5.).

Метопролол

Абсорбция и распределение

После приема внутрь метопролол полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. C_{max} в плазме крови достигается через 1,5-2 часа после приема.

Из-за эффекта «первого прохождения» через печень биодоступность составляет примерно 50 % при однократном приеме внутрь. Одновременный прием пищи повышает биодоступность приблизительно на 30-40 %. Связь с белками плазмы крови – незначительная (5-10 %).

Биотрансформация

Метопролол метаболизируется в печени путем окисления. Три известных основных метаболита метопролола не имеют значимой бета-блокирующей активности.

В метаболизме препарата основное, но не единственное участие принимает изофермент CYP2D6. Вследствие полиморфизма гена изофермента CYP2D6, скорость метаболизма метопролола у пациентов проявляет межиндивидуальную вариабельность. У пациентов с низкой скоростью метаболизма (7-8 %) обнаруживают более высокую концентрацию метопролола в плазме крови и более медленное его выведение по сравнению с пациентами с высокой скоростью метаболизма.

Элиминация

Концентрация после приема внутрь в плазме крови постоянна и воспроизводима индивидуально у пациентов, тем не менее, более 95 % метопролола и его метаболитов выводится через почки, в неизмененном виде – около 5 %, в отдельных случаях – до 30 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 3,5 часа (от 1 до 9 часов). Плазменный клиренс составляет приблизительно 1 л/мин.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

Повышается биодоступность метопролола и снижается скорость его выведения.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) существенно не различаются у пациентов пожилого (65 лет и старше) и более молодого возраста.

Применение при беременности и лактации

Метопролол проникает через плацентарный барьер. Среднее соотношение концентрации метопролола в пуповине и крови матери составляет 1.

Метопролол проникает в грудное молоко. Концентрация метопролола в грудном молоке может в 3,7 раз превышать его концентрацию в крови матери.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая
Крахмал прежелатинизированный (кукурузный)
Мальтодекстрин
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный безводный

Пленочная оболочка:

Глицерол
Гипромеллоза
Макрогол 6000

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2023 № 1416
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Магния стеарат
Титана диоксид

6.2. Несовместимость
Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)
3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки
По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга. По 4 блистера с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция
«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier
92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
АО «Сервье»
Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9
Тел.: +7 (495) 937-0700
Факс: +7 (495) 937-0701
Эл. почта: servier.russia@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000890)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Импликор доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (https://eec.eaeunion.org).