

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ивабрадин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ивабрадин, 7,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ивабрадин.

Ивабрадин, 5 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,390 мг ивабрадина гидрохлорида (в пересчете на ивабрадин 5 мг).

Ивабрадин, 7,5 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 8,085 мг ивабрадина (в пересчете на 7,5 мг ивабрадина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Для дозировки 5 мг:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета. Допустима незначительная шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Для дозировки 7,5 мг:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжевого цвета. Допустима незначительная шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ивабрадин показан взрослым пациентам при:

Симптоматической терапии стабильной стенокардии

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

- при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β -адреноблокаторов;
- в комбинации с β -адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы β -адреноблокатора.

Терапии хронической сердечной недостаточности

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

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

Начальная доза препарата Ивабрадин не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов моложе 75 лет.

Если симптомы сохраняются в течение 3–4 недель, и если начальная дозировка хорошо переносилась, и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших препарат Ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 2 раза в день. Поддерживающая доза препарата Ивабрадин не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день.

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

Если на фоне применения препарата Ивабрадин ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), необходимо уменьшить дозу препарата Ивабрадин вплоть до 2,5 мг (в данном случае можно применять $\frac{1}{2}$ других препаратов ивабрадина в лекарственной форме таблетки по 5 мг с риской) 2 раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел «Особые указания»). Если при снижении дозы препарата Ивабрадин ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Хроническая сердечная недостаточность

Терапия может быть начата только у пациента со стабильным течением хронической сердечной недостаточности.

Рекомендуемая начальная доза препарата Ивабрадин составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки).

После двух недель применения суточная доза препарата Ивабрадин может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно больше 60 уд/мин. В случае, если ЧСС стабильно ниже 50 уд/мин, или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (в данном случае можно применять $\frac{1}{2}$ других препаратов ивабрадина в лекарственной форме таблетки по 5 мг с риской) 2 раза в сутки.

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

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

Если у пациентов, получающих препарат Ивабрадин в дозе 2,5 мг (в данном случае можно применять $\frac{1}{2}$ других препаратов ивабрадина в лекарственной форме таблетки по 5 мг с риской) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин, доза препарата может быть увеличена.

Если ЧСС остается менее 50 уд/мин, или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата Ивабрадин следует прекратить (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Пациентам с КК более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата Ивабрадин составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел 5.1.). В зависимости от терапевтического эффекта через 3–4 недели применения доза препарата Ивабрадин может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

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

Применение у пациентов с нарушением функции печени

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

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ивабрадин у пациентов с

умеренной печеночной недостаточностью (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Препарат Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку применение препарата Ивабрадин у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации препарата в плазме крови) (см. разделы 4.3. и 5.1.).

Применение у пациентов старше 75 лет

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата составляет 2,5 мг (в данном случае можно применять ½ других препаратов ивабрадина в лекарственной форме таблетки по 5 мг с риской) 2 раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата Ивабрадин.

Дети

Безопасность и эффективность ивабрадина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Ивабрадин следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. раздел 5.1.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата;
- ЧСС в покое менее 70 уд/мин (до начала лечения);
- кардиогенный шок;
- острый инфаркт миокарда;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое 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;
- нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- зависимость от искусственного водителя сердечного ритма (состояния, при которых сердечный ритм обеспечивается исключительно электрокардиостимулятором);
- нестабильная стенокардия;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4, 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 5.1. и 4.5.);

- одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС (см. раздел 4.5.);
- беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел 4.6.);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Умеренно выраженная печеночная недостаточность (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT (см. раздел 4.4.); одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием грейпфрутового сока; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (*retinitis pigmentosa*); артериальная гипотензия; ХСН IV функционального класса по классификации NYHA; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (см. раздел 4.5.).

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

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

Контроль ЧСС

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии препаратом Ивабрадин или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Такое определение должно быть также проведено пациентам с низкой ЧСС, в частности, если ЧСС опускается ниже 50 уд/мин, или при снижении дозы препарата Ивабрадин (см. раздел 4.2.).

Нарушения сердечного ритма

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

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий (см. раздел 4.3.). Фибрилляция предсердий чаще встречалась у пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

Во время терапии препаратом Ивабрадин следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включать ЭКГ. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, им должно быть рекомендовано обратиться к врачу в случае появления таких симптомов. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть тщательным образом рассмотрено повторно.

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

Применение у пациентов с брадикардией

Препарат Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата Ивабрадин. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Ивабрадин следует прекратить (см. раздел 4.2.).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Ивабрадин совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.5.). При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК, производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не

было. Не установлено, что одновременное применение с БМКК повышает эффективность ивабрадина (см. раздел 5.2.).

Хроническая сердечная недостаточность

Следует рассматривать вопрос о назначении препарата Ивабрадин только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует с осторожностью применять препарат Ивабрадин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA из-за ограниченных данных по применению у данной группы пациентов.

Инсульт

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

Функции зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел 5.2.). В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза, однако влияние препарата на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) на сегодняшний день неизвестно. При возникновении неожиданных нарушений зрительных функций следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Ивабрадин. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis pigmentosa*) препарат Ивабрадин следует принимать с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Препарат Ивабрадин содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Артериальная гипотензия

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

Препарат Ивабрадин 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 (мерцательная аритмия) – сердечные аритмии

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

Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или

пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT

Препарат Ивабрадин не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5.). При необходимости такой терапии необходим строгий контроль ЭКГ.

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

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение гипотензивной терапии

В исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших ивабрадин (7,1 %), в сравнении с группой плацебо (6,1 %). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии; они носили временный характер и не влияли на эффективность ивабрадина. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих препарат Ивабрадин, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени (см. раздел 4.3.).

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию препаратом Ивабрадин следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.2.).

Тяжелая почечная недостаточность

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Лекарственные средства (ЛС), удлиняющие интервал QT:

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

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных ЛС, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно

контролировать показатели ЭКГ (см. раздел 4.4.).

Одновременное применение, требующее осторожности

Калийнесберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые»)

Гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинения интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.

Фармакокинетические взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (изофермент CYP3A4)

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

Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. раздел 4.4.).

Противопоказанные сочетания лекарственных средств

Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (klarитромицин, 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 (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 (ЛС, урежающие сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2–3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин.

Нежелательные сочетания ЛС

Грейпфрутовый сок

На фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение экспозиции ивабрадина в 2 раза. В период терапии препаратом Ивабрадин по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Сочетания ЛС, требующие осторожности

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

Применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазолом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 70 уд/мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина – по 2,5 мг 2 раза в сутки. Необходим контроль ЧСС.

Индукторы изофермента CYP3A4

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

Совместное применение с другими ЛС

Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих лекарственных средств: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатин), блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производные дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами рецепторов ангиотензина II, β -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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Ивабрадин противопоказано во время беременности.

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

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать надежные меры контрацепции в период лечения препаратом Ивабрадин (см. раздел 4.3.).

Лактация

Применение препарата Ивабрадин в период грудного вскармливания противопоказано.

В исследовании на животных показано, что ивабрадин выводится с грудным молоком. Женщины, нуждающиеся в лечении препаратами, содержащими ивабрадин, должны прекратить грудное вскармливание.

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

Специальное исследование по оценке влияния ивабрадина на способность управлять транспортными средствами было проведено с участием здоровых добровольцев. По его результатам способность управлять транспортными средствами не изменялась. Однако в пострегистрационном периоде встречались случаи ухудшения способности управлять транспортными средствами из-за симптомов, связанных с нарушением зрения. Препарат Ивабрадин может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии (см. раздел 4.3.). Возможное возникновение подобного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время.

4.8. Нежелательные реакции

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

Резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты НЯ использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq$

1/100, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $\leq 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

НЯ сгруппированы в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA, в пределах каждого класса НЯ перечислены в порядке убывания частоты встречаемости, в пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, НЯ распределены в порядке уменьшения их важности.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нечасто: обморок, возможно связанный с брадикардией.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: 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 могут иметь вид ореола, распадаения зрительной картинки на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляться в виде ярких цветовых вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). В основном, фотопсия появлялась в первые два месяца лечения, но в последующем могла возникать повторно. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Появление фотопсии прекращалось на фоне продолжения терапии (в 77,5 % случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1 % пациентов появление фотопсии явилось причиной изменения их образа жизни или отказа от лечения.

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: диплопия, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

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

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

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

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь, эритема.

Редко: кожный зуд, ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: спазмы мышц.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: астения, повышенная утомляемость, возможно связанные с брадикардией.

Редко: недомогание, возможно, связанное с брадикардией.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка препаратом Ивабрадин может приводить к выраженной и продолжительной брадикардии (см. раздел 4.3.).

Лечение

Симптоматическое, проводится в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с внутривенным введением (в/в) β -адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка электрокардиостимулятора.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство

Код АТХ: [C01EB17]

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

Ивабрадин также может взаимодействовать с Ih-каналами сетчатки глаза, сходными с If-каналами сердца, участвующими 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 Ih-каналов ивабрадином вызывает феномен изменения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (см. раздел 4.3.).

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС < 40 уд/мин) (см. раздел 4.3.).

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

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) и процесс реполяризации желудочков сердца. В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердно-желудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированные интервалы QT. В исследованиях с участием пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 30–45 %) было показано, что ивабрадин не влияет на сократительную способность миокарда.

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг и 7,5 мг 2 раза в сутки улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3–4 недели терапии. В частности, 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 внутри 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 ч.

У пациентов, принимавших ивабрадин, показана дополнительная эффективность ивабрадина в отношении всех показателей нагрузочных проб при добавлении к максимальной дозе атенолола (50 мг) на спаде терапевтической активности (через 12 часов после приема внутрь). Не показано улучшение показателей эффективности ивабрадина при добавлении к максимальной дозе амлодипина на спаде терапевтической активности (через 12 часов после приема внутрь), в то время как на максимуме активности (через 3–4 часа после приема внутрь) дополнительная эффективность ивабрадина была доказана.

В исследованиях клинической эффективности ивабрадина его терапевтическое действие сохранялось на протяжении 3-х и 4-х месячных периодов лечения. Во время лечения признаки развития толерантности (снижения эффективности) отсутствовали, а после прекращения лечения синдрома «отмены» не отмечалось. Антиангинальные и антиишемические эффекты ивабрадина были связаны с дозозависимым урежением ЧСС, а

также со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС × систолическое артериальное давление (АД)), причем как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели 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 ишемической болезнью сердца (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 %. 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 количества случаев наступления первичной комбинированной конечной точки при применении ивабрадина – чего не наблюдалось в подгруппе всех пациентов со стенокардией (класс I и выше).

В исследовании с участием пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ менее 40 %), 86,9 % из которых получали β-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). 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 приема 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 усиления симптомов течения ХСН) на 24 %. Отмеченное терапевтическое преимущество достигается, в первую очередь, за счет снижения частоты госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда на 42 %.

Снижение частоты госпитализации по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд/мин еще более значимо и достигает 73 %. В целом, отмечены 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 числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН) на 18 %. Абсолютное снижение риска составило 4,2 %. Выраженный терапевтический эффект наблюдался через 3 месяца от начала терапии.

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН наблюдалось независимо от возраста, пола, функционального класса ХСН, применения β -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, включающую применение β -адреноблокаторов (89 %), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или ангиотензина II рецепторов антагонистов (91 %), диуретиков (83 %), и антагонистов альдостерона (60 %).

Показано, что применение ивабрадина в течение 1 года может предотвратить один летальный исход или одну госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием на каждые 26 пациентов, принимающих препарат.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Ивабрадин представляет собой S-энантиомер с отсутствием биоконверсии (по данным

исследований *in vivo*). Основным активным метаболитом препарата является N-дес-метилированное производное ивабрадина.

Всасывание

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

Прием пищи увеличивает время абсорбции 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 4.2.).

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 70 %. Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) – около 100 л. C_{max} в плазме крови после длительного применения в рекомендуемой дозе по 5 мг 2 раза в сутки составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации = 29 %). Средняя равновесная концентрация (C_{ss}) в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации = 38 %).

Метаболизм

Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только цитохрома P450 (изофермента CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40 % дозы концентрации ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит с вовлечением изофермента CYP3A4.

Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим, маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. С другой стороны, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. разделы 4.5. и 4.4.).

Выведение

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

Линейность и нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, т. к. лишь около 20 % ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками (см. раздел 4.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита на 20 % больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью ограничены и не позволяют сделать вывод об особенностях фармакокинетики препарата у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у больных с тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. раздел 4.3. и 4.2.).

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что урежение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и активного метаболита S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15–20 мг 2 раза в сутки. При более высоких дозах препарата замедление сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению «плато». Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.3., 4.4. и 4.5.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат

кроскармеллоза натрия (примеллоза)

крахмал кукурузный

мальтодекстрин

кремния диоксид коллоидный (аэросил)

магния стеарат

Вспомогательные вещества для оболочки:

готовая смесь для пленочной оболочки желтая (гипромеллоза
(гидроксипропилметилцеллюлоза)

лактозы моногидрат

титана диоксид (E171)

триацетин

лак алюминиевый на основе красителя солнечный закат желтый (E110)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2,5 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ или ПВХ/ПВДХ, или ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «Биоком»

Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «Биоком»

Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001042)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19.07.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ивабрадин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».