

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ивабрадин

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

Каждая таблетка содержит 5,390 мг ивабрадина гидрохлорида, что соответствует 5,000 мг ивабрадина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка содержит 8,085 мг ивабрадина гидрохлорида, что соответствует 7,500 мг ивабрадина

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Таблетки сердцевидной формы с рисками на обеих сторонах, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе почти белого цвета.

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

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Ивабрадин Канон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца (ИБС) у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений (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.

Терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Терапия ХСН II - IV класса по классификации NYHA (New York Heart Association - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) 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

Начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки. Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение.

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 Канон в дозе 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 2 раза в день. Поддерживающая доза препарата Ивабрадин Канон не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день.

Если на фоне применения препарата Ивабрадин Канон 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 артериального давления (АД)), необходимо уменьшить дозу препарата – вплоть до 2,5 мг (по ½ таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки.

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

После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел 4.4.). Если при снижении дозы препарата Ивабрадин Канон ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

ХСН

Рекомендуемая начальная доза препарата Ивабрадин Канон составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). Терапия может быть начата только у пациента со стабильным течением хронической сердечной недостаточности.

После двух недель применения суточная доза препарата Ивабрадин Канон 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 (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки.

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

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

Если у пациентов, получающих препарат Ивабрадин Канон в дозе 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин, доза препарата может быть увеличена.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина (КК) более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата Ивабрадин Канон составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел 5.2.). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3 - 4 недели применения доза препарата Ивабрадин Канон 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 Канон у пациентов с КК менее 15 мл/мин, препарат следует применять с осторожностью.

Пациенты 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 Канон у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7 - 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Препарат Ивабрадин Канон противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку применение препарата Ивабрадин Канон у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации препарата в плазме крови) (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Дети

Противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Безопасность и эффективность препарата Ивабрадин Канон у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Ивабрадин Канон следует принимать 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- 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 4.5. и 5.2.);
- 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 4.5.); 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.).

Особые указания

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 Канон 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 Канон (см. раздел 4.2.).

Нарушения сердечного ритма

Препарат Ивабрадин Канон неэффективен для лечения или профилактики аритмий. Его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Препарат Ивабрадин Канон 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 4.8.»). Фибрилляция предсердий чаще встречалась у пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

Во время терапии препаратом Ивабрадин Канон 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 Канон противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин (см. раздел 4.3.). 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 Канон. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то приём препарата Ивабрадин Канон следует прекратить (см. раздел 4.2.).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Ивабрадин Канон совместно с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (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 5.1.).

Хроническая сердечная недостаточность

Следует рассматривать вопрос о назначении препарата Ивабрадин Канон только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует с осторожностью применять препарат Ивабрадин Канон 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 Канон 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 5.1.). 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 Канон. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат Ивабрадин Канон следует принимать с осторожностью.

Артериальная гипотензия

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

Препарат Ивабрадин Канон 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 Канон при восстановлении синусного 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 её проведения.

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

Препарат Ивабрадин Канон 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 Канон, 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 Канон, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени (см. раздел 4.8.).

Умеренная печеночная недостаточность

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

Тяжелая почечная недостаточность

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пациент должен сообщить врачу обо всех принимаемых препаратах.

Фармакодинамические взаимодействия

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT:

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

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных средств, 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

Калийсберегающие 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 (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 (по 1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7 - 8 раз.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

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

Одновременное применение не рекомендуется

Грейпфрутовый сок

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

Одновременное применение, требующее 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 Канон следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих Зверобой продырявленный.

Комбинированное применение с другими лекарственными средствами

Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих лекарственных средств: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол), 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

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Применение препарата Ивабрадин Канон 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.

Лактация

Применение препарата Ивабрадин Канон 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.

Фертильность

Данные о влиянии ивабрадина на фертильность человека отсутствуют.

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

Специально проведенные исследования показали, что ивабрадин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Тем не менее, в связи с возможным возникновением симптомов, связанных с нарушением зрения (временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии) при применении ивабрадина, в целях безопасности, пациентам следует соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или работы с механизмами. Пациентам рекомендуется воздержаться от вождения или работы с механизмами до тех пор, пока не будет установлено, что препарат не оказывает влияния на их способность выполнять эти действия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Гиперурикемия
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)
	Часто	Нечеткость зрения
	Нечасто	Диплопия Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия Атриовентрикулярная блокада I степени (удлиненный интервал PQ на ЭКГ) Желудочковые экстрасистолы Фибрилляция предсердий
	Нечасто	Ощущение сердцебиения Наджелудочковые экстрасистолы
	Очень редко	Атриовентрикулярная блокада II степени Атриовентрикулярная блокада III степени Синдром слабости синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Неконтролируемое артериальное давление
	Нечасто	Гипотензия, возможно связанная с брадикардией

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Тошнота Запор Диарея Боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь Эритема
	Редко	Кожный зуд Ангioneвротический отек Крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Спазмы мышц
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения, возможно связанная с брадикардией Утомляемость, возможно связанная с брадикардией
	Редко	Недомогание, возможно связанное с брадикардией
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышенная концентрация креатинина в плазме крови Удлинение интервала QT на ЭКГ

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны органа зрения

Изменение световосприятия (фотопсия) отмечалось у 14,5% пациентов и описывалось как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения. Также могут возникать фосфены, которые могут иметь вид ореола, 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.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

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.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка препарата может приводить к выраженной и продолжительной брадикардии (см. раздел 4.8.).

Лечение

Лечение выраженной брадикардии 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: средства для лечения заболеваний сердца; другие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01EB17.

Механизм действия

Ивабрадин — препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I_f -каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым

и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

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

При провоцирующих обстоятельствах (например, быстрая смена яркости в области зрительного поля) частичное ингибирование I_h -каналов ивабрадином вызывает феномен изменения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (см. раздел 4.8.).

Фармакодинамические эффекты

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 4.8.).

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.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердно-желудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированный интервал QT (QTc).

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. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше.

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 внутри отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 секунд.

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.

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 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 урежением ЧСС, а также со значительным уменьшением рабочего произведения ($\text{ЧСС} \times \text{систолическое АД}$), 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.

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 %. 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 % 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, госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализаций по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения 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 госпитализаций 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 отмечена хорошая переносимость и безопасность ивабрадина.

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 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.

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

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-десметилированное производное ивабрадина.

Абсорбция

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 (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 %).

Биотрансформация

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 низкую степень сродства 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 4.4. и 4.5.).

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

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

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.).

Почечная недостаточность

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.).

Печеночная недостаточность

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 4.2. и 4.3.).

Лица пожилого 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.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Кремния диоксид коллоидный

Лактоза безводная

Мальтодекстрин

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки

Опадрай оранжевый, в том числе:

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 56 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена с крышкой из полиэтилена.

По 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

8 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005616)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 мая 2024.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ивабрадин Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.