

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ивабрадин.

Ивабрадин солофарм, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг ивабрадина (в виде ивабрадина гидрохлорида).

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

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 7,5 мг ивабрадина (в виде ивабрадина гидрохлорида).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

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

Препарат Ивабрадин солофарм 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 бета-адреноблокаторов;
- в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

Терапия хронической сердечной недостаточности

Терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV класса по классификации Нью-Йоркской академии по изучению заболеваний сердца (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 бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для назначения различных доз доступны таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг или 7,5 мг ивабрадина.

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, электрокардиограммы (ЭКГ) или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Начальная доза ивабрадина не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов младше 75 лет. Если симптомы сохраняются в течение 3–4 недель, если начальная доза хорошо переносилась и если ЧСС в состоянии покоя остается более 60 уд/мин, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки.

Поддерживающая доза не должна превышать 7,5 мг 2 раза в сутки.

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

Если на фоне терапии препаратом ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или если у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение артериального давления (АД), необходимо уменьшить дозу до 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. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел 4.4.). Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Терапия хронической сердечной недостаточности

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

Рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке по 5 мг 2 раза в сутки). После двух недель применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке по 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно выше 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 между 50 и 60 уд/мин, то рекомендуемая поддерживающая доза составляет 5 мг 2 раза в сутки.

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата составляет 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. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке по 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел 5.2.). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3–4 недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке по 7,5 мг 2 раза в сутки).

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

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности рекомендуется обычный режим доз.

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

Дети

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

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь 2 раза в сутки, т.е. по одной таблетке утром и вечером во время еды (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивабрадину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- ЧСС в состоянии покоя ниже 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.
- Наличие искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции.
- 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 протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы 4.5. и 5.2.).

- Одновременное применение с верапамилом или диалтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урезать ЧСС (см. разделы 4.5. и 5.2.).
- Беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного влияния на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у пациентов с симптоматической стенокардией (см. раздел 5.1).

Контроль ЧСС

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение.

Такое определение должно быть также проведено пациентам с низкой ЧСС, в частности, если ЧСС снижается менее 50 уд/мин, или после снижения дозы препарата (см. раздел 4.2.).

Нарушения ритма сердца

Ивабрадин неэффективен для лечения или профилактики аритмий. Его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии).

Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) 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.

Во время терапии препаратом следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной форм). При наличии клинических показаний (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 или правой ножки пучка Гиса) и внутрижелудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем.

Применение у пациентов с брадикардией

Ивабрадин 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. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата следует прекратить (см. раздел 4.2.).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата 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 только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует с осторожностью применять препарат 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 ивабрадин непосредственно после перенесенного инсульта, т.к. отсутствуют данные по применению препарата 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 зрительной функции следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis pigmentosa*) препарат следует принимать с осторожностью.

Пациенты с артериальной гипотензией

Из-за недостаточного количества клинических данных ивабрадин следует назначать с осторожностью пациентам с легкой и умеренной артериальной гипотензией.

Препарат 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 увеличения риска развития выраженной брадикардии на фоне применения ивабрадина при восстановлении синусового ритма во время фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, из-за отсутствия достаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата следует прекратить за 24 часа до ее проведения.

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

Препарат 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 частоты сердечных сокращений, в том числе вследствие применения ивабрадина, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение гипотензивной терапии

В исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших ивабрадин (7,1 %), по сравнению с группой плацебо (6,1 %). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии, носили временный характер и не влияли на эффективность ивабрадина. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих ивабрадин, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени (см. раздел 4.8.).

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-

Пью) терапию препаратом следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.2.).

Тяжелая почечная недостаточность

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические виды взаимодействия

Нежелательные сочетания лекарственных средств

С лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, такими как:

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

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.).

Сопутствующее применение с осторожностью

Калийнесберегающие диуретики (тиазидные и петлевые диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызвать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.

Фармакокинетические виды 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 (мощных, умеренных и слабых ингибиторов) 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, эритромицин), 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.

С умеренными ингибиторами CYP3A4: одновременное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средств, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Данное применение противопоказано (см. раздел 4.3.).

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Грейпфрутовый сок: на фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение экспозиции ивабрадина в 2 раза. В период терапии ивабрадином по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Сочетания лекарственных средств, 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, 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 ивабрадином следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих зверобой продырявленный.

Комбинированное применение с другими лекарственными средствами

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

Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонгированного действия, ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, фибратами, ингибиторами протонной помпы, гипогликемическими средствами для приема внутрь, ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантными средствами. Применение вышеперечисленных лекарственных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Ивабрадин противопоказан для применения при беременности (см. раздел 4.3.).

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

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Лактация

Применение ивабрадина в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3.).

В исследованиях с участием 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 препарата на способность управлять автомобилем было проведено с участием здоровых добровольцев. По его результатам способность управлять автомобилем не изменялась. Однако в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи ухудшения способности управлять автотранспортом из-за симптомов, связанных с нарушением зрения.

Ивабрадин может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии (см. раздел 4.8.).

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

Резюме профиля безопасности

Применение препарата изучалось в исследованиях с участием почти 45000 пациентов. Наиболее частые нежелательные реакции, связанные с ивабрадином – изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия – носят дозозависимый характер и связаны с механизмом действия препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: 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 невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
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

Изменение световосприятия (фосфены)

Изменение световосприятия (фосфены) отмечались у 14,5 % пациентов и описывались 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, распадаения зрительной картинки на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляются в виде ярких цветовых вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). В основном, фосфены появлялись в первые два месяца лечения, но в последующем они могли 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.

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.

Фибрилляция предсердий наблюдалось у 5,3 % пациентов, принимавших ивабрадин, по сравнению с 3,8 % пациентов в группе плацебо. Согласно анализу объединенных данных клинических исследований с периодом наблюдения не менее 3 месяцев, частота фибрилляции предсердий составила 4,86 % у пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению 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)

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

Телефон: +7 800 550 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 должно быть симптоматическим и проводиться в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с внутривенным введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна установка временного водителя ритма.

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, контролирующей 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 менее 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.

В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердножелудочковым 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 атиенололом. 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 часов.

У пациентов, принимавших ивабрадин, показана дополнительная эффективность ивабрадина в отношении всех показателей нагрузочных проб при добавлении к максимальной дозе атиенолола (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 (ЧСС × систолическое артериальное давление), 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 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 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 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 отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35 % показано клинически и статистически значимое снижение относительного риска наступления осложнений (частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение 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 бета-адреноблокаторов, ишемической или неишемической этиологии ХСН, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии в анамнезе.

Пациенты с симптомами ХСН с синусовым ритмом и с ЧСС не менее 70 уд/мин получали стандартную терапию, включающую применение бета-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.

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 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

Связь с белками плазмы крови составляет примерно 70 %. Объем распределения в равновесном состоянии – 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 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 3A4 (изофермента CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40 % дозы концентрации ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит в присутствии 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. раздел 4.5.).

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности (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.).

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 пациентов с тяжелой (более 9 баллов 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 общей популяции пациентов (см. раздел 4.2.).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Крахмал прежелатинизированный

Мальтодекстрин

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол

Может быть использована готовая пленочная оболочка идентичного состава

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 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) или из пленки комбинированного материала поливинилхлорид/поливинилиденхлорид (ПВХ/ПВДХ) или поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20, 30, 50, 60, 90 или 120 таблеток во флакон из полипропилена с крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей силикагель.

По 2, 3, 5, 6, 9 или 12 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Для флакона возможна упаковка в термоусадочную пленку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. Для флакона без термоусадочной пленки на пачку картонную наносится прозрачная наклейка (стикер), обеспечивающая контроль первого вскрытия.

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

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

Электронная почта: grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 800 700 04 73

Электронная почта: ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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