

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ивабрадин Медисорб

Регистрационный номер: ЛП-004948

Торговое наименование: Ивабрадин Медисорб

Международное непатентованное наименование: ивабрадин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

действующее вещество: ивабрадина гидрохлорид (в пересчете на ивабрадин) 5,390 мг (5,0 мг) или 8,085 мг (7,5 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный), крахмал картофельный, повидон К-30 (поливинилпирролидон), кремния диоксид коллоидный (аэросил), магнезия стеарат;

оболочка: OPADRY® II (гипромеллоза (HPMC 2910), лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол-3350 (ПЭГ), краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, индигокармина алюминийный лак) (для дозировки 5 мг) или OPADRY® II (гипромеллоза (HPMC 2910), лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол-3350 (ПЭГ), краситель пунцовый [Понсо 4R], краситель хинолиновый желтый) (для дозировки 7,5 мг).

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого с розоватым оттенком цвета для дозировки 5 мг или розового цвета для дозировки 7,5 мг. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство

Код АТХ: С04ЕВ17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом подавлении I_c каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующую частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Действие специфично для синусового узла и не затрагивает время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда. Процессы реполяризации желудочков остаются без изменения.

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

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

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является его способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг два раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта), что снижает риск развития тяжелой, плохо переносимой брадикардии (ЧСС менее 40 уд./мин).

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) или процессы реполяризации желудочков сердца. В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердно-желудочковому или внутрижелудочковому проводящим путям, а также на скорректированный интервал 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 функцию миокарда.

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.

Время выполнения физической нагрузки увеличивается примерно на 1 минуту уже через 1 месяц применения ивабрадина 5 мг 2 раза в сутки, при этом после дополнительного 3-месячного приема ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 секунд. Антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Эффективность ивабрадина 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 приступа стенокардии и время до развития сегмента ST на 1 мм), а также сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии на 70%.

Применение ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность на протяжении 24 часов. У пациентов, принимавших ивабрадин, показана дополнительная эффективность в отношении всех показателей нагрузочных проб при добавлении к максимальной дозе атенолола (50 мг) на спаде 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.

При исследовании клинической эффективности 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 артериального давления (АД) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было отмечено у пациентов, принимающих ивабрадин как минимум в течение 1 года. Влияние 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 исследованиях 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-сосудистых заболеваний или развитие нефатального инфаркта миокарда). Частота развития брадикардии в группе пациентов, получавших ивабрадин, составила 17,9%.

У пациентов со стенокардией функционального класса II или выше по классификации Канадского Кардиологического общества было выявлено увеличение количества случаев наступления первичной комбинированной конечной точки при применении ивабрадина, чего не наблюдалось в подгруппе всех пациентов со стенокардией (функциональный класс I и выше).

В исследованиях 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, госпитализаций по поводу возникновения острого инфаркта миокарда, госпитализаций по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

У пациентов со стенокардией не было выявлено значительных различий по частоте возникновения смерти вследствие сердечно-сосудистой причины или госпитализации вследствие развития нефатального инфаркта миокарда или сердечной недостаточности.

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, госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализаций 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 госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд./мин еще более значимо и достигает 73%. В целом отмечена хорошая переносимость и безопасность ивабрадина.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35% показано 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 артериальной гипертонии ХСН, наличия сахарного диабета или артериальной гипертонии в анамнезе.

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.

Фармакокинетика

Ивабрадин представляет собой S-энантиомер, с отсутствием биоконверсии по данным исследований *in vivo*. Основным активным метаболитом препарата является N-десметилированное производное ивабрадина.

Абсорбция и биодоступность
Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) 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 за полчаса еды.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет примерно 70%. Объем распределения (V_d) 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 (CV) равен 29%). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (CV равен 38%).

Метаболизм

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 низким 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.

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 часов. Общий клиренс – примерно 400 мл/мин, почечный – примерно 70 мл/мин. Выведение метаболитов и незначительных количеств неизмененного вещества происходит с одинаковой скоростью через почки и через кишечник. Около 4% принятой дозы выводится через почки в неизмененном виде.

Линейность

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, а также общей популяции пациентов.

Нарушение функции почек

Влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, так как лишь около 20% ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится через почки.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по классификации Чайлд–Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита на 20% больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени.

Данные по применению ивабрадина у пациентов с умеренной (7–9 баллов по классификации 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 классификации Чайлд–Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют.

Взаимосвязь между фармакокинетикой 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 эффекта «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.

Показания к применению

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии
Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ИБС у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и 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 II–IV функционального 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 бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов.

Противопоказания

- повышенная чувствительность 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 классификации Чайлд–Пью);
- синдром слабости синусового узла;
- синотриальная 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 (кетоканазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон;
- одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урезать ЧСС;
- беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин, не соблюдающих надежные меры контрацепции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

- умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по классификации Чайлд–Пью);
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин);
- врожденное удлинение интервала QT;
- 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Препарат противопоказан во время беременности. В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении ивабрадина во время беременности. В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Период грудного вскармливания
Применение ивабрадина в период грудного вскармливания противопоказано. В исследованиях на животных показано, что ивабрадин выводится с грудным молоком. Женщины, нуждающиеся в лечении препаратами, содержащими ивабрадин, должны прекратить грудное вскармливание.

Женщины репродуктивного возраста
Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать надежные меры контрацепции в период лечения ивабрадином.

Способ применения и дозы

Ивабрадин следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. При необходимости приема ивабрадина в дозировке 2,5 мг следует принимать ивабрадин в соответствующей лекарственной форме.

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии
Перед началом терапии или при принятии решения об увеличении дозы ивабрадина должно быть выполнено определение ЧСС одним из следующих способов: серийное измерение ЧСС в покое, ЭКГ в покое или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ.

У пациентов моложе 75 лет начальная доза ивабрадина не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки. Если симптомы стенокардии сохраняются в течение 3–4 недель, начальная дозировка ивабрадина хорошо переносилась и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 уд./мин, у пациентов, получающих ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, дозировка препарата может быть увеличена до следующего уровня. Поддерживающая доза ивабрадина не должна превышать 7,5 мг 2 раза в сутки.

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

Если на фоне терапии ивабрадином ЧСС в покое становится менее 50 уд./мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженный упадок сил), необходимо уменьшить дозу препарата ивабрадина вплоть до минимальной дозировки 2,5 мг 2 раза в сутки. После снижения дозы необходимо повторно оценить ЧСС в покое. Если после снижения дозы ивабрадина ЧСС в покое остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Хроническая сердечная недостаточность
Терапия ивабрадином может быть начата только у пациента со стабильным течением хронической сер-

дечной недостаточности.

Рекомендуемая доза ивабрадина составляет 5 мг 2 раза в сутки.

После двух недель терапии суточная доза ивабрадина может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки, если ЧСС в покое стабильно остается более 60 уд./мин, или же уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки, если ЧСС в покое становится стабильно ниже 50 уд./мин или появляются симптомы брадикардии (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия). Если после двух недель терапии ЧСС в покое находится в диапазоне от 50 до 60 уд./мин, то рекомендуется продолжить применение ивабрадина в поддерживающей дозе 5 мг 2 раза в сутки.

Если в процессе применения ивабрадина ЧСС в покое становится стабильно менее 50 уд./мин, или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, то для пациентов, получающих ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки, то доза ивабрадина должна быть снижена до более низкого уровня. Если у пациентов, получающих ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в покое становится стабильно выше 60 уд./мин, то доза ивабрадина может быть увеличена до более высокого уровня дозирования.

Если, несмотря на снижение дозы, ЧСС в покое остается менее 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение ивабрадина следует прекратить.

Применение в особых группах пациентов

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

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек и клиренсом креатинина (КК) более 15 мл/мин изменение указанного выше режима дозирования не требуется. В связи с недостаточностью клинических данных следует с осторожностью применять ивабрадин у пациентов с КК менее 15 мл/мин.

Нарушение функции печени

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

Следует соблюдать осторожность при применении ивабрадина 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 ивабрадина у таких пациентов не изучалась (можно ожидать существенное увеличение концентрации препарата в плазме крови).

Побочное действие

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 ивабрадина.

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 - изменения 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 могут иметь вид ореола, распадающиеся зрительной картинкой на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляться в виде ярких цветных вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). В основном, фотопсия появлялась 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; часто - нечеткость зрения; нечасто - вертиго, диплопия, нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца: 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 5,5% 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто - тошнота, запор, диарея, боли в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожная сыпь, эритема; редко - кожный зуд, ангионевротический отёк, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы 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).

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто - гиперурикемия, эозинофилия, повышенные концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Передозировка

Передозировка препарата может приводить к тяжелой и продолжительной брадикардии.

Лечение тяжелой брадикардии должно быть симптоматическим и проводиться в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с неблагоприятными изменениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с внутривенным введением бета - адреномиметиков, таких как изопроterenол.

При необходимости следует рассмотреть возможность временной установки искусственного водителя ритма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пациент должен сообщить врачу обо всех принимаемых препаратах.

Фармакодинамическое взаимодействие

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

- антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилд, амиодарон)

- лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, не относящиеся к антиаритмическим средствам (например, пимозид, zipразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для внутривенного 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.

Сопутствующее применение с осторожностью

Калийсберегающие диуретики (диуретики группы тиазидов и «петлевые» диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинения интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.

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 увеличить риск развития выраженной брадикардии.

Противопоказанные сочетания лекарственных средств

Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоназол, итраконазол), антибиотик группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоназол (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 (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.

Нежелательные сочетания лекарственных средств

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

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 двухкратное снижение AUC ивабрадина. В период терапии препаратом 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: ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопризол), ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил), ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (например, симавастин), БМКК, производных дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, лацидипин), дигоксина и варфарина. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симавастина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин применяется 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.

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 ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений (например, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) у пациентов со стенокардией.

Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС)

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии ивабрадином или перед повышением дозы ивабрадина у пациента, получающего препарат, должна быть выполнена оценка ЧСС в покое одним из следующих способов: серийное измерение ЧСС в покое, ЭКГ в покое или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Такая оценка также должна быть проведена у пациентов с низкой ЧСС (особенно если ЧСС становится менее 50 уд./мин), или после снижения дозы ивабрадина.

Нарушения сердечного ритма

Ивабрадин неэффективен для лечения или профилактики нарушений сердечного ритма. Эффективность ивабрадина снижается на фоне развития тахикардии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Ивабрадин не рекомендуется применять пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла.

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

Во время терапии ивабрадином 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 мониторирование ЭКГ. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и субъективных симптомах фибрилляции предсердий и о необходимости обратиться к врачу в случае появления таких симптомов.

Если во время терапии ивабрадином у пациента возникла фибрилляция предсердий, следует тщательным образом пересмотреть отношение ожидаемой пользы к возможному риску дальнейшего применения ивабрадина.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокады левой и правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным врачебным наблюдением.

Применение у пациентов с брадикардией

Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое становится менее 50 уд./мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу ивабрадина. Если после снижения дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием ивабрадина следует прекратить.

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Противопоказано применение ивабрадина совместно с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС (такими как верапамил или дилтиазем). При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК - производными дигидропиридинового ряда (такими как амлодипин), ухудшение профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не подтверждено увеличение эффективности ивабрадина при его применении в сочетании с БМКК - производными дигидропиридина.

Хроническая сердечная недостаточность

Следует рассматривать вопрос о назначении ивабрадина 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 по применению ивабрадина у данной группы пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется назначать ивабрадин непосредственно после перенесенного инсульта, т.к. отсутствуют данные по применению препарата у таких пациентов.

Функции зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. Не выявлено токсическое воздействие ивабрадина на сетчатку глаза, однако влияние препарата на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) не установлено. При возникновении неожиданных нарушений зрительных функций следует рассмотреть вопрос о прекращении приема ивабрадина. У пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis pigmentosa*) ивабрадин следует применять с осторожностью.

Артериальная гипотензия

Из-за недостаточного количества клинических данных ивабрадин следует применять с осторожностью у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипотензией. Ивабрадин противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) – сердечные аритмии

Не доказано увеличение риска развития выраженной брадикардии на фоне приема 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 ивабрадина следует прекратить за 24 часа до ее проведения.

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

Ивабрадин не следует применять при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. Если такая терапия признана необходимой, то требуется тщательный контроль деятельности сердца.

Снижение ЧСС, в том числе вследствие приема ивабрадина, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелых аритмий, 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%). Такие 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 ивабрадин, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени.

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) терапию ивабрадином следует проводить с осторожностью.

Тяжелая почечная недостаточность

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами

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

Форма выпуска

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 112 или 120 таблеток в банки полимерные. Каждую банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

«Медисорб» «Медисорб»

Юридический адрес:

614113, Россия, г. Пермь, ул. Гальперина, 6

Адрес места осуществления производства:

614113, Россия, г. Пермь, ул. Причальная, д.16

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Медисорб» 614113,

Россия, г.Пермь, ул.Гальперина, 6.

Тел./факс: (342) 259-41-41

E-mail: info@medisorb.ru

www.medisorb.ru

