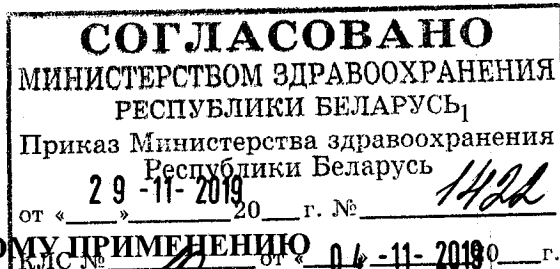


НД РБ

9363 . - 2019



**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

▼ Это лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию о безопасности. Специалистам здравоохранения предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. См. раздел «Побочное действие» для информации о том, каким образом следует сообщать о нежелательных реакциях.

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ИВАКАРД® таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг и 7,5 мг

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: ивабрадин

Описание:

таблетки 5 мг – овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой светлого оранжево-розового цвета, с риской на одной стороне (для деления на две равные части/дозы);

таблетки 7,5 мг – круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой светлого оранжево-розового цвета.

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Одна таблетка содержит:

активное вещество – ивабрадина 5,00 мг или 7,50 мг (в виде ивабрадина гидрохлорида 5,390 мг или 8,085 мг, соответственно);

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный безводный, лактозы моногидрат, магния стеарат;

оболочка (Опадрай II оранжевый 31F240016): лактозы моногидрат, титана диоксид (E 171), гипромеллоза, макрогол 4000, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172).

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые оболочкой.

5. КОД КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

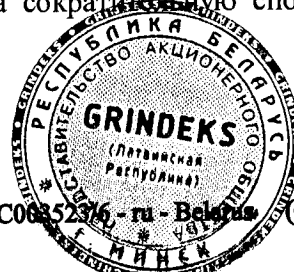
Средства для лечения заболеваний сердца. Прочие средства для лечения заболеваний сердца. Код АТХ: C01EB17

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Ивабрадин является средством, замедляющим частоту сердечных сокращений (ЧСС) посредством селективного и специфического ингибирования потоков I_f (ионных f каналов) системы управления сердечного ритма, контролирующей спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ритм сердца. Сердечные эффекты являются специфическими для синусового узла, не влияют на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.



9363 - 2019

приступов стенокардии примерно на 70 %. Применение ивабрадина дважды в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 889 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 ч после приема внутрь).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при участии 725 пациентов не выявлено дополнительной эффективности ивабрадина при добавлении к максимальной дозе амлодипина 10 мг на спаде терапевтической активности (через 12 часов после приема внутрь), в то время как на максимуме активности амлодипина (через 3–4 часа после приема внутрь) дополнительная эффективность ивабрадина была доказана.

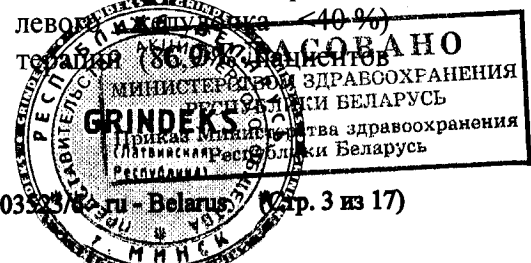
В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при участии 1277 пациентов ивабрадин показал статистически значимую дополнительную эффективность в ответ на лечение (показано как уменьшение, по крайней мере, на 3 приступа стенокардии в неделю и/или удлинение времени депрессии сегмента ST на 1 мм, по крайней мере, на 60 секунд при нагрузке на беговой дорожке) максимальной дозой амлодипина 5 мг или нифедипина GITS 30 мг на спаде терапевтической активности (через 12 часов после приема ивабрадина внутрь) в течение 6-недельного периода лечения (отношение шансов [Odds Ratio] = 1,3; 95 % ДИ (доверительный интервал) [1,0–1,7]; $p=0,012$). Ивабрадин не показал дополнительного влияния на вторичные результаты параметров нагрузки на спаде активности, в то время как дополнительная эффективность была продемонстрирована на пике действия (через 3–4 часа после приема ивабрадина внутрь).

В исследованиях клинической эффективности ивабрадина его терапевтическое действие полностью сохранялось на протяжении 3–4 месяцев терапии. Во время лечения признаки развития фармакологической толерантности (потери эффективности) отсутствовали, а после прекращения лечения эффект «отмены» не отмечался. Антиангинальный и антиишемический эффект ивабрадина был связан с дозозависимым снижением ЧСС и значимым снижением двойного произведения (ДП), что отражает потребность миокарда в кислороде, в состоянии покоя и при физической нагрузке ($ДП = ЧСС \times$ систолическое артериальное давление [САД]). Влияние ивабрадина на артериальное давление (АД) и резистентность периферических сосудов было минимальным и не имело клинического значения.

Исследование продолжительностью 1 год при участии 713 пациентов подтвердило устойчивый эффект ивабрадина по снижению ЧСС и продемонстрировало отсутствие влияния ивабрадина на метаболизм глюкозы и липидов.

Противоангинальная и противоишемическая эффективность ивабрадина сохранялась у пациентов с диабетом ($n=457$), профиль безопасности при этом был аналогичен профилю безопасности всей популяции.

В широкомасштабном исследовании *BEAUTIFUL* по изучению заболеваемости и смертности при участии 10917 пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $<40\%$) ивабрадин назначался на фоне оптимальной базисной терапии (86,9% пациентов).



получали блокаторы β -адренорецепторов). Основным критерием эффективности (первичная комбинированная конечная точка) было сочетание сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ) или госпитализации по поводу возникновения или ухудшения сердечной недостаточности. Результаты исследования не показали отличия в скорости первичного составного исхода в группе ивабрадина по сравнению с группой плацебо (относительный риск [*HR-hazard ratio*] ивабрадин/плацебо 1,00; $p=0,945$).

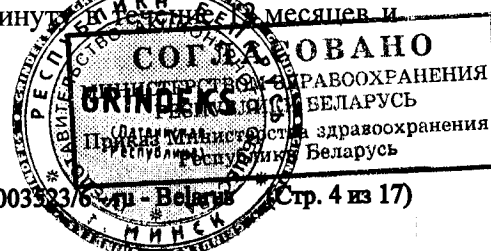
В ретроспективной подгруппе пациентов с симптоматической стенокардией при рандомизации ($n=1507$) не было выявлено сигналов безопасности в отношении сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу острого ИМ или сердечной недостаточности (ивабрадин 12,0 % по сравнению с 15,5 % плацебо; $p=0,05$).

В широкомасштабном исследовании *SIGNIFY* по изучению заболеваемости и смертности при участии 19102 пациентов с ишемической болезнью сердца без клинических значимых признаков сердечной недостаточности (фракции выброса левого желудочка $>40\%$) ивабрадин назначался на фоне оптимальной базисной терапии. В этом исследовании применялась терапевтическая схема с дозировкой выше, чем утвержденная (начальная доза 7,5 мг 2 раза в сутки (5 мг 2 раза в сутки для пациентов в возрасте старше 75 лет)), которая затем титровалась до 10 мг 2 раза в сутки и не оказала существенного влияния на комбинированную первичную конечную точку (смерть вследствие сердечно-сосудистой причины или развитие не фатального ИМ) в группе ивабрадина по сравнению с группой плацебо (относительный риск ивабрадин/плацебо 1,08; $p=0,197$). Частота развития брадикардии в группе пациентов, получавших ивабрадин, составила 17,9 % (2,1 % в группе плацебо). Во время исследования 7,1 % пациентов получали верапамил, дилтиазем или сильные ингибиторы СYP3A4.

У пациентов со стенокардией класса II или выше по классификации *CCS* было выявлено небольшое статистически значимое увеличение количества случаев наступления комбинированной конечной точки при применении ивабрадина ($n=12049$) (годовые темпы 3,4 % по сравнению с 2,9 %, *HR* ивабрадин/плацебо 1,18; $p=0,018$), чего не наблюдалось в подгруппе пациентов со стенокардией класса I и выше по классификации *CCS* ($n=14286$) (*HR* ивабрадин/плацебо 1,11; $p=0,110$).

Доза, превышающая рекомендованную, не объяснила в полной мере эти результаты.

Исследование *SHIFT* было большим многоцентровым международным рандомизированным двойным слепым контролируемым исследованием, при участии 6505 взрослых пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью (в течение 4 недель и дольше) II-IV класса NYHA со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ $\leq 35\%$) и ЧСС ≥ 70 ударов в минуту в состоянии покоя. Пациенты получали стандартную терапию, включающую применение блокаторов β -адренорецепторов (89 %), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или антагонистов рецепторов ангиотензина II (91 %), диуретиков (83 %) и антагонистов альдостерона (60 %). В группе ивабрадина 67 % пациентов получали препарат в дозе 7,5 мг дважды в день. Средняя продолжительность наблюдения составляла 22,9 месяцев. Лечение ивабрадином сопровождалось средним уменьшением ЧСС на 15 ударов в минуту по сравнению с исходным значением 80 ударов в минуту. Разница в ЧСС между ивабрадином и плацебо составляла 10,8 ударов в минуту в течение 28 дней, 9,1 ударов в минуту в течение 12 месяцев и 8,3 ударов в минуту в течение 24 месяцев.



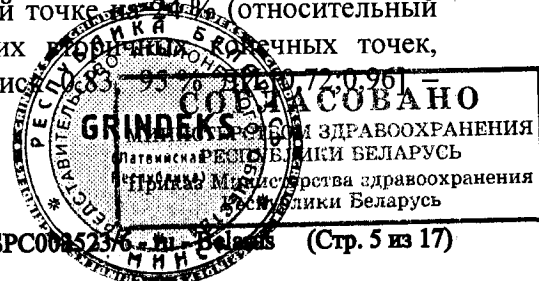
Исследование показало клинически и статистически значимое уменьшение на 18 % относительного риска в скорости наступления комбинированной первичной конечной точки сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу усиления сердечной недостаточности (HR 0,82, 95 % ДИ [0,75–0,90]; p<0,0001) в течение 3 месяцев после начала лечения. Уменьшение абсолютного риска составляло 4,2 %. Результаты по первичной конечной точке в основном определялись конечными точками сердечной недостаточности (СН), госпитализацией по поводу ухудшения сердечной недостаточности (абсолютный риск снижается на 4,7 %) и смертью от сердечной недостаточности (абсолютный риск снижается на 1,1 %)

Влияние лечения ивабрадином на комбинированную первичную конечную точку, ее компоненты и вторичные конечные точки

	Ивабрадин (N=3241) n(%)	Плацебо (N=3264) n(%)	Относительный риск [95 % ИД]	p- значение
Комбинированная первичная конечная точка	793 (24,47)	973 (28,71)	0,82 [0,75;0,90]	<0,0001
Компоненты комбинации:				
• Смерть в результате сердечно-сосудистых явлений;	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80;1,03]	0,128
• Госпитализация по поводу усугубления СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66;0,83]	<0,0001
Другие вторичные конечные точки				
• Смерть по любой причине;	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80;1,02]	0,092
• Смерть, вызванная СН;	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
• Госпитализации по любой причине;	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
• Госпитализация по поводу сердечно- сосудистого заболевания	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78;0,92]	0,0002

Снижение в комбинированной первичной конечной точке наблюдалось последовательно, независимо от пола, класса NYHA, ишемической или не ишемической этиологии сердечной недостаточности и наличия сопутствующего заболевания (сахарного диабета или артериальной гипертензии) в анамнезе пациента.

В подгруппе пациентов со ЧСС ≥ 75 ударов в минуту (n=4150) наблюдалось большее уменьшение в комбинированной первичной конечной точке на 24,8% (относительный риск 0,76, 95 % ДИ [0,68;0,85] – p<0,0001) и других вторичных конечных точек, включая смерть от всех причин (относительный риск 0,83, 95 % ДИ [0,72;0,96])



$p=0,0109$) и сердечно-сосудистую смерть (относительный риск 0,83, 95 % ДИ [0,71; 0,97] – $p=0,0166$). В этой подгруппе пациентов профиль безопасности ивабрадина соответствует общей популяции.

Значительное влияние на комбинированную первичную конечную точку наблюдалось в общей группе пациентов, получавших терапию бета-блокаторами (относительный риск 0,85; 95 % ДИ [0,76; 0,94]). В подгруппе пациентов с ЧСС ≥ 75 ударов в минуту и рекомендуемой целевой дозой блокаторов β -адренорецепторов не наблюдалось существенного преимущества в отношении комбинированной первичной конечной точки (относительный риск 0,97; 95 % ДИ [0,74; 1,28]) и других вторичных конечных точек, включая госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (относительный риск 0,79; 95 % ДИ [0,56; 1,10]) или смерть от сердечной недостаточности (относительный риск 0,69; 95 % ДИ [0,31; 1,53]).

В конце наблюдений отмечалось значительное улучшение класса NYHA, у 887 (28 %) пациентов, применявших ивабрадин, было улучшение по сравнению с 776 (24 %) пациентами, применявшими плацебо.

Дети и подростки

Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование при участии 116 детей (17 из них были в возрасте 6–12 месяцев, 36 – в возрасте 1–3 года и 63 – в возрасте 3–18 лет) с хронической сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией (ДКМ) на максимуме оптимального базисного лечения, 74 из них получили ивабрадин (соотношение 2:1).

Начальная доза составляла 0,02 мг/кг дважды в день в возрастной группе 6–12 месяцев, 0,05 мг/кг дважды в день в возрастной группе 1–3 года и 3–18 лет весом < 40 кг, и 2,5 мг/кг дважды в день – 3–18 лет ≥ 40 кг. Доза подбиралась в соответствии с терапевтическим ответом на максимальные дозы 0,2 мг/кг дважды в день, 0,3 мг/кг дважды в день и 15 мг дважды в день соответственно. В этом исследовании ивабрадин применяли в виде раствора для приема внутрь или таблеток дважды в день. В открытом рандомизированном двухпериодном перекрестном исследовании на 24 здоровых взрослых добровольцах было показано отсутствие фармакокинетического отличия между обеими лекарственными формами.

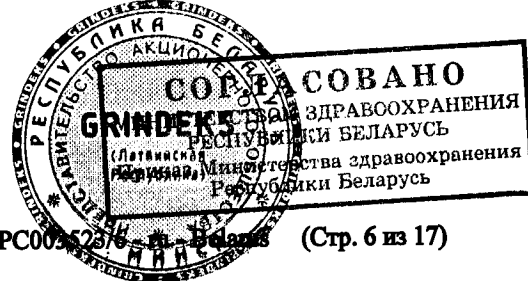
У 69,9 % пациентов группы ивабрадина было получено 20 % уменьшение ЧСС без брадикардии по сравнению с группой плацебо 12,2 % в период титрации от 2 до 8 недель (отношение шансов $E=17,24$; 95 % ДИ [5,91; 50,30]).

Средние дозы ивабрадина, понижающие ЧСС на 20 % составляли $0,13 \pm 0,04$ мг/кг дважды в день, $0,10 \pm 0,04$ мг/кг дважды в день и $4,1 \pm 2,2$ мг/кг дважды в день в возрастных подгруппах 1–3 года, 3–18 лет и < 40 кг и 3–18 лет и ≥ 40 кг, соответственно.

Средняя ФВЛЖ возрастала от 31,8 % до 45,3 % при M012 в группе ивабрадина по сравнению с 35,4 %–42,3 % в группе плацебо. У 37,7 % пациентов в группе ивабрадина наблюдалось улучшение класса NYHA по сравнению с 25,0 % пациентов в группе плацебо. Эти улучшения не были статистически значимыми.

Профиль безопасности в течение одного года был схож с таковым у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Исследования длительного влияния ивабрадина на рост, половое и общее развитие, а также снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в детском возрасте не проводилось.



9363 - 2019

Фармакокинетика

В физиологических условиях ивабрадин быстро высвобождается из таблеток и хорошо растворяется в воде (>10 мг/мл). Ивабрадин представляет собой S-энантиомер с отсутствием биоконверсии *in vivo*. Основным активным метаболитом в организме человека является N-десметилированное производное ивабрадина.

Кинетика ивабрадина является линейной в диапазоне доз 0,5-24 мг.

Всасывание

Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь с максимальной концентрацией в плазме крови примерно через 1 час. Абсолютная биодоступность таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет около 40 %, что обусловлено эффектом «первого прохождения» через кишечник и печень.

Пища задерживает всасывание приблизительно на 1 час и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20 до 30 %. Для уменьшения индивидуальной variability концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи.

Распределение

Связывание ивабрадина с белками плазмы крови составляет примерно 70 %, объем распределения в равновесном состоянии составляет около 100 л. Максимальная концентрация 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 %).

Метаболизм

Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления только цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), концентрация которого составляет 40 % от дозы ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит с вовлечением CYP3A4. Ивабрадин обладает малым сродством к 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, мощные ингибиторы или индукторы могут значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови.

Выведение

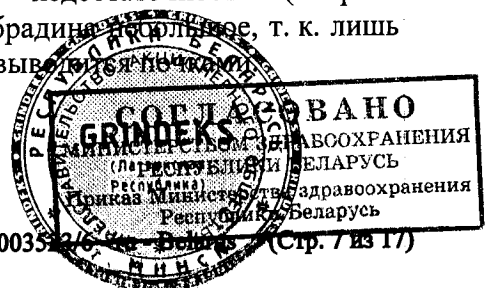
Средний полупериод выведения ивабрадина в плазме крови составляет 2 ч (70-75 % показателя площади под кривой на графике зависимости концентрации препарата в крови от времени наблюдения [AUC]). Эффективный полупериод выведения составляет 11 ч. Общий клиренс ивабрадина – примерно 400 мл/мин, почечный клиренс ивабрадина – почти 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит в одинаковых количествах с фекалиями и мочой. Около 4 % от принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде.

Линейность/нелинейность

Кинетика ивабрадина является линейной в диапазоне доз 0,5-24 мг.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

- **Пациенты пожилого возраста:** фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) существенно не различаются в группах пожилых пациентов (≥ 65 лет) или очень пожилых пациентов (≥ 75 лет) и пациентов общей популяции.
- **Нарушение функции почек:** влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) на фармакокинетику ивабрадина незначительно, т. к. лишь около 20 % ивабрадина и его активного метаболита выводится почками.



- *Нарушение функции печени:* у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита на 20 % больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью ограничены и не позволяют сделать вывод об особенностях фармакокинетики препарата в данной группе пациентов. Доступные данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.
- *Пациенты детского и подросткового возраста:* фармакокинетический профиль ивабрадина у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с хронической сердечной недостаточностью подобен фармакокинетике, описанной у взрослых при применении схемы титрации на основании возраста и веса.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое (ФК/ФД) отношение

Анализ отношения ФК/ФД показал, что частота сердечных сокращений уменьшается почти линейно при увеличении концентрации ивабрадина и его основного метаболита в плазме крови при приеме в дозах до 15-20 мг дважды в сутки. В более высоких дозах уменьшение ЧСС не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению плато. Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4, могут приводить к чрезмерному уменьшению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами CYP3A4. Отношения ФК/ФД ивабрадина у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с хронической сердечной недостаточностью аналогично отношению ФК/ФД у взрослых.

7. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии. Ивабрадин применяется для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии у взрослых с нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 70 ударов в минуту. Ивабрадин следует назначать:
 - при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов у взрослых;
 - в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с недостаточным контролем на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.
- Лечение хронической сердечной недостаточности. Ивабрадин применяется при хронической сердечной недостаточности (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 75 ударов в минуту в комбинации со стандартной терапией, включающей терапию бета-адреноблокаторами, или при противопоказаниях к применению бета-адреноблокаторов, а также их непереносимости.

8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Таблетки следует применять внутрь дважды в сутки, т. е. утром и вечером во время еды.



Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии

Рекомендуется, чтобы решение о начале или изменении терапии принималось при регулярном контроле частоты сердечных сокращений, ЭКГ или при амбулаторном мониторинге в течение 24 часов.

Начальная доза ивабрадина не должна превышать 5 мг дважды в сутки у пациентов в возрасте до 75 лет. Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель, начальная доза хорошо переносилась, частота сердечных сокращений в состоянии покоя остается более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующей более высокой дозы у пациентов, получавших ивабрадин в дозе 2,5 мг дважды в сутки или 5 мг дважды в сутки. Поддерживающая доза не должна превышать 7,5 мг дважды в сутки.

Если в течение 3 месяцев после начала лечения симптомы стенокардии не уменьшаются, лечение ивабрадином должно быть прекращено.

Кроме того, лечение должно быть прекращено, если в течение 3 месяцев симптоматическое улучшение незначительное или если не наблюдается клинически значимого уменьшения частоты сердечных сокращений в состоянии покоя.

Если при лечении частота сердечных сокращений в состоянии покоя уменьшается до значений менее 50 ударов в минуту, или пациент ощущает такие симптомы брадикардии как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, необходимо уменьшить дозу ивабрадина до 2,5 мг (половина таблетки 5 мг) дважды в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать частоту сердечных сокращений. Лечение должно быть прекращено, если при снижении дозы ивабрадина частота сердечных сокращений остается менее 50 ударов в минуту или сохраняются симптомы брадикардии.

Лечение хронической сердечной недостаточности

Лечение должно проводиться только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Рекомендуется, чтобы лечащий врач имел опыт в лечении хронической сердечной недостаточности.

Обычная рекомендуемая начальная доза ивабрадина – 5 мг дважды в сутки. После 2 недель применения доза может быть увеличена до 7,5 мг дважды в сутки, если частота сердечных сокращений в состоянии покоя стабильно более 60 ударов в минуту, или уменьшена до 2,5 мг дважды в сутки (половина таблетки 5 мг дважды в сутки), если частота сердечных сокращений в состоянии покоя стабильно менее 50 ударов в минуту, или в случае сохранения симптомов брадикардии, таких как головокружение, усталость или артериальная гипотензия. Если частота сердечных сокращений составляет 50-60 ударов в минуту, доза должна составлять 5 мг дважды в сутки.

Если в процессе лечения частота сердечных сокращений в состоянии покоя стабильно менее 50 ударов в минуту, или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, доза должна быть понижена до следующей меньшей дозы у пациентов, получавших 7,5 мг дважды в сутки или 5 мг дважды в сутки. Если у пациентов, получавших 2,5 мг дважды в сутки или 5 мг дважды в сутки, частота сердечных сокращений в состоянии покоя стабильно более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующей более высокой дозы.

Лечение должно быть прекращено, если частота сердечных сокращений остается менее 50 ударов в минуту, или у пациента сохраняются симптомы брадикардии.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 75 лет и старше перед повышением дозы рекомендуется меньшая начальная доза (2,5 мг дважды в сутки, т. е. половина таблетки 5 мг дважды в сутки), при необходимости.



Пациенты с нарушениями функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина выше 15 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Отсутствуют доступные данные у пациентов с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин. Поэтому применять ивабрадин в этой популяции следует с осторожностью.

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении ивабрадина у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, поскольку его применение у таких пациентов не изучалось, и возможно существенное увеличение системного воздействия.

Пациенты детского и подросткового возраста

Безопасность и эффективность ивабрадина при лечении хронической сердечной недостаточности у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Прием больших доз ивабрадина может вызывать появление одышки или чувства усталости из-за уменьшения частоты сокращений сердца. В случае приема большего, чем требовалось количества таблеток, пациенту необходимо немедленно обратиться к врачу.

В случае пропуска очередной дозы лекарственного средства нужно просто принять следующую дозу в обычное для нее время. Нельзя принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную.

9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые побочные реакции ивабрадина, световые явления (фосфены) и брадикардия, носили зависимый от дозы характер и были связаны с фармакологическим действием ивабрадина.

Упомянутые далее побочные эффекты приведены в соответствии с классификацией систем органов MedDRA и частотой встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), не известно (нельзя определить по доступным данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия.

Нарушения со стороны сердца

Часто: брадикардия, АВ блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ), желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

Нечасто: сильное сердцебиение (пальпитация), наджелудочковая экстрасистолия.

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

Нарушения со стороны сосудов

Часто: неконтролируемое кровяное давление.

Нечасто*: артериальная гипотензия (возможно связанная с брадикардией).

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка.

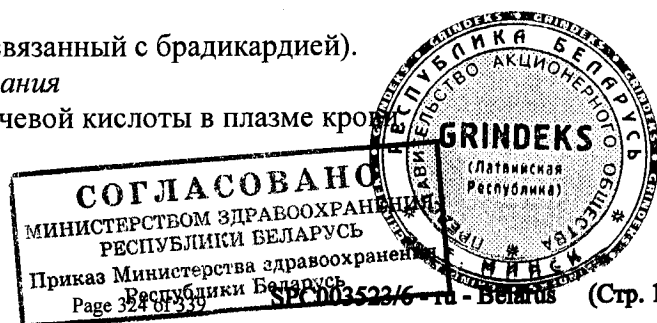
Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль (обычно в первый месяц лечения), головокружение (возможно связанное с брадикардией).

Нечасто*: обморок (возможно связанный с брадикардией).

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови



9363 - 2019

В случае возникновения нежелательных реакций, указанных в инструкции по медицинскому применению или не упомянутых в ней, пациентам следует обратиться к врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» www.rceth.by.

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- частота сердечных сокращений в состоянии покоя менее 70 ударов в минуту до начала лечения;
- кардиогенный шок;
- острый инфаркт миокарда;
- тяжелая артериальная гипотензия (<90/50 мм рт. ст.);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- наличие у пациента искусственного водителя ритма (частота сердечных сокращений регулируется исключительно с помощью кардиостимулятора);
- нестабильная стенокардия;
- АВ блокада III степени;
- одновременное применение с мощными ингибиторами 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;
- одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4 со свойствами понижать частоту сердечных сокращений;
- беременность, кормление ребенка грудью и женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся надлежащими методами контрацепции.

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: передозировка может привести к тяжелой и продолжительной брадикардии.

Лечение. Тяжелую форму брадикардии следует лечить симптоматически в специализированных условиях. При брадикардии со слабой гемодинамической толерантностью следует оценить симптоматическое лечение, включая внутривенное введение таких бета-стимулирующих средств, как изопреналин. При необходимости может быть назначена временная электрокардиостимуляция.

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Особые предупреждения

Неблагоприятное влияние на клинические исходы у пациентов с симптоматической хронической стабильной стенокардией

Ивабрадин применяется только для симптоматической тяжелой хронической стабильной стенокардии, так как лечение ивабрадином не продемонстрировало



благоприятного влияния на снижение риска развития сердечно-сосудистых событий (таких как инфаркт миокарда или смерть в результате сердечно-сосудистых событий).

Измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС)

Учитывая возможность существенного колебания ЧСС при определении ЧСС в состоянии покоя перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы у пациентов, принимающих ивабрадин, следует проводить серийные измерения частоты сердечных сокращений, ЭКГ или круглосуточный амбулаторный мониторинг. Такое определение должно быть также проведено пациентам с медленной частотой сердечных сокращений, особенно, если частота сердечных сокращений замедляется <50 ударов в минуту, или после снижения дозы.

Сердечные аритмии

Ивабрадин не эффективен для лечения или профилактики сердечных аритмий и, возможно, теряет эффективность при развитии тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или с другими сердечными аритмиями, 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 мощные антиаритмические препараты I класса. Рекомендуется во время терапии ивабрадином проводить регулярное клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (постоянной или пароксизмальной), которое должно также включать контроль ЭКГ при клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения усиленного сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма).

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, им следует 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 желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем.

Применение пациентам с АВ блокадой II степени

Ивабрадин не рекомендуется пациентам с АВ блокадой II степени.

Применение пациентам с медленной частотой сердечных сокращений

Ивабрадин противопоказан пациентам, если до начала терапии частота сердечных сокращений в состоянии покоя меньше 70 ударов в минуту.

Если на фоне терапии частота сердечных сокращений в состоянии покоя постоянно меньше 50 ударов в минуту, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, усталость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение, если частота сердечных сокращений остается менее 50 ударов в минуту, или сохраняются симптомы брадикардии.

Комбинация с блокаторами кальциевых каналов

Одновременное применение ивабрадина с блокаторами кальциевых каналов, урежающими частоту сердечных сокращений, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано. При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и блокаторами кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии ~~не~~ было отмечено. Не



9363 - 2019

установлено, что одновременное применение с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов повышает эффективность ивабрадина.

Хроническая сердечная недостаточность

Ивабрадин применяют только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует с осторожностью применять ивабрадин у пациентов с сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, из-за ограниченных данных по применению в данной группе пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется применять ивабрадин непосредственно после перенесенного инсульта, потому что исследования с участием такой группы пациентов не проводились.

Зрительная функция

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. До настоящего времени не было выявлено токсического действия ивабрадина на сетчатку глаза, однако его влияние на сетчатку глаза при длительном применении (более 1 года) неизвестно. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей инструкции, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении применения ивабрадина. Пациентам с пигментным ретинитом ивабрадин следует применять с осторожностью.

Меры предосторожности при применении

Пациенты с артериальной гипотензией

В связи с недостаточным количеством данных, ивабрадин следует применять с осторожностью пациентам с легкой и умеренной артериальной гипотензией. Ивабрадин противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (АД <90/50 мм рт. ст.).

Фибрилляция предсердий – 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 ч до ее проведения.

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

Ивабрадин не следует применять при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. При необходимости такой комбинации требуется строгий контроль сердечной деятельности. Замедление частоты сердечных сокращений, вызываемое ивабрадином, может усилить удлинение интервала QT, что может привести к тяжелым аритмиям, в частности *Torsade de pointes* (полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»).

Пациенты с артериальной гипертензией, нуждающиеся в изменении лечения для снижения артериального давления

В ходе исследования SHIFT при лечении ивабрадином у многих пациентов наблюдалось повышение кровяного давления (7,1 %) по сравнению с пациентами, применявшими плацебо (6,1 %). Эти эпизоды наблюдались наиболее часто вскоре после изменения лечения, понижающего кровяного давления, были временными и не влияли на эффект лечения ивабрадином. При изменении лечения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, применявших ивабрадин, кровяное давление контролировали в соответствующие интервалы.



9363 - 2019

Вспомогательные вещества

Так как таблетки содержат лактозу, пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы их не следует применять.

Беременность, кормление грудью и влияние на фертильность

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны использовать подходящие меры контрацепции.

Беременность

Данные о применении ивабрадина у беременных женщин ограничены или отсутствуют, потенциальный риск для людей неизвестен. Исследования на животных показали токсическое воздействие ивабрадина на репродуктивность, а также наличие эмбриотоксического и тератогенного действия. Поэтому применение ивабрадина противопоказано во время беременности.

Кормление грудью

Исследования на животных показали, что ивабрадин проникает в грудное молоко. Поэтому применение ивабрадина во время кормления грудью противопоказано. Женщины, которым необходимо лечение ивабрадином, должны прекратить кормление грудью и выбрать другой путь кормления ребенка.

Фертильность

Исследования, проведенные на крысах, не показали влияния на фертильность у самцов и самок.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы

У здоровых добровольцев было проведено специфическое изучение возможного влияния ивабрадина на способность управления транспортными средствами, которое не выявило изменений этой способности. Однако в пострегистрационных наблюдениях были отмечены случаи ухудшения способности управления транспортными средствами вследствие зрительных симптомов. Ивабрадин может вызывать преходящие световые явления, главным образом, в виде фосфенов. Возможность таких световых явлений следует принимать во внимание при управлении транспортными средствами или механизмами в случаях внезапного изменения интенсивности света, особенно при езде ночью.

Ивабрадин не влияет на способность обслуживать механизмы.

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**Фармакодинамическое взаимодействие**

Одновременное применение не рекомендуется

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

- Сердечно-сосудистые лекарства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон).
- Лекарственные средства, не влияющие на сердечно-сосудистую систему, удлиняющие интервал QT (например, пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, внутривенный эритромицин).

Одновременное применение этих лекарственных средств с ивабрадином не рекомендуется, так как удлинение интервала QT может быть усилено уменьшением ЧСС. При необходимости комбинации требуется строгий контроль сердечной деятельности.



Одновременное применение с осторожностью

Калий-несберегающие диуретики (тиазидные диуретики и петлевые диуретики): гипокалиемия может увеличить риск аритмии. Так как ивабрадин может вызывать брадикардию, гипокалиемия одновременно с брадикардией является предрасполагающим фактором к началу тяжелой аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинения интервала QT как врожденного происхождения, так и вызванного лекарственным средством.

Фармакокинетическое взаимодействиеЦитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Ивабрадин метаболизируется с помощью CYP3A4, и он является очень слабым ингибитором этого цитохрома. Ивабрадин не влияет на метаболизм и концентрацию в плазме других субстратов CYP3A4 (слабые, средние и сильные ингибиторы). Ингибиторы и индукторы CYP3A4 способны взаимодействовать с ивабрадином и клинически значимо изменять его метаболизм и фармакокинетику. Изучения лекарственного взаимодействия выявили, что ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрации ивабрадина в плазме, в то время как индукторы уменьшают их. Повышенная концентрация ивабрадина в плазме может быть связана с повышенным риском брадикардии.

Противопоказанное одновременное применение

- Противопоказано одновременное применение ивабрадина и таких сильных ингибиторов CYP3A4, как противогрибковые средства, относящиеся к группе азолов (кетоконазол, итраконазол), макролидные антибиотики (klarитромицин, эритромицин перорально, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. раздел «Противопоказания»). Такие сильные ингибиторы CYP3A4, как кетоконазол (200 мг один раз в сутки) и джозамицин (1 г дважды в сутки) повышают среднюю концентрацию ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.
- Ингибиторы CYP3A4 умеренного действия: исследования специфического взаимодействия на здоровых добровольцах и пациентах показали, что комбинация ивабрадина с дилтиаземом или верапамилом приводит к увеличению концентрации ивабрадина (2-3 раза по показателю AUC) и дополнительному уменьшению ЧСС на 5 ударов в минуту. Одновременное применение ивабрадина с этими лекарственными средствами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не рекомендуется

Грейпфрутовый сок: при одновременном применении с грейпфрутовым соком действие ивабрадина увеличивается в 2 раза, поэтому следует избегать применения грейпфрутового сока.

Одновременное применение с осторожностью

- Умеренные ингибиторы CYP3A4: одновременное применение ивабрадина с другими умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, флуконазолом) возможно в начальной дозе 2,5 мг дважды в сутки и частотой сердечных сокращений выше 70 ударов в минуту при контроле частоты сердечных сокращений.
- Индукторы CYP3A4: индукторы CYP3A4 (например, рифампицин, барбитураты, фенитоин, *Hypericum perforatum* (трава зверобоя продырявленного)) могут уменьшить действие и активность ивабрадина. При одновременном применении индукторов CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы ивабрадина.



Комбинированное применение ивабрадина в дозе 10 мг дважды в сутки и травы зверобоя продырявленного показало уменьшение AUC ивабрадина наполовину.

Применение травы зверобоя должно быть ограничено при лечении ивабрадином.

Одновременное применение других лекарственных средств

Исследования специфического лекарственного взаимодействия не выявило клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику ивабрадина следующих лекарственных средств: ингибиторы протонного насоса (омепразол, лансопразол), силденафил, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (симвастатин), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Кроме того, отсутствовало клинически значимое влияние ивабрадина на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и фармакодинамику аспирина.

В основной III фазе клинических исследований следующие лекарственные средства применялись с ивабрадином без влияния на безопасность: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензина II, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, нитраты короткого и длительного действия, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, фибраты, ингибиторы протонного насоса, пероральные противодиабетические препараты, аспирин и другие антитромботические средства.

Пациенты детского и подросткового возраста

Исследования взаимодействия были проведены только у взрослых.

14. УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в невидимом и недоступном для детей месте.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок хранения – 4 года.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

16. УПАКОВКА

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой ламинированной и фольги алюминиевой.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

17. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205 / Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Х. Уриач и Компания, С.А.

Ав. Ками Реиал, 51-57, 08184 Палау–Солита и Плегаманс, Барселона, Испания.

Дата корректировки текста: октябрь 2018 г.

