

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ивабрадин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ивабрадин (в виде ивабрадина гидрохлорида).

Каждая таблетка содержит 5 мг или 7,5 мг ивабрадина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ивабрадин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой жёлтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны. Каждая таблетка может быть разделена на равные дозы.

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Симптоматическая терапия хронической стабильной стенокардии

Ивабрадин показан для симптоматической терапии хронической стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца с нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 70 ударов в минуту (уд/мин) у взрослых пациентов:

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

Терапия хронической сердечной недостаточности

3080 Б-2022

Ивабрадин показан для терапии хронической сердечной недостаточности II-IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС ≥ 75 уд/мин, в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, а также при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Симптоматическая терапия хронической стабильной стенокардии

Решение о начале терапии или титрации дозы рекомендуется принимать после определения ЧСС посредством серийного измерения ЧСС, ЭКГ или 24-часового амбулаторного наблюдения.

Начальная доза препарата Ивабрадин не должна превышать 5 мг два раза в сутки у пациентов в возрасте до 75 лет. Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель, начальная доза хорошо переносится и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 уд/мин, доза может быть увеличена до следующей, более высокой дозы у пациентов, получающих препарат Ивабрадин в дозе 2,5 мг два раза в сутки или 5 мг два раза в сутки.

Поддерживающая доза препарата Ивабрадин не должна превышать 7,5 мг два раза в сутки.

Если выраженность симптомов стенокардии не уменьшается в течение 3 месяцев, применение препарата Ивабрадин следует прекратить.

Также необходимо рассмотреть вопрос о прекращении терапии, если наблюдается лишь незначительное уменьшение выраженности симптомов при отсутствии клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев.

Если на фоне терапии препаратом Ивабрадин ЧСС в состоянии покоя снижается до значений менее 50 уд/мин, или у пациента наблюдаются симптомы брадикардии (такие как головокружение, повышенная утомляемость, артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата Ивабрадин вплоть до минимальной 2,5 мг два раза в сутки (по 1/2 таблетки 5 мг два раза в сутки). После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел 4.4). Если после снижения дозы препарата Ивабрадин ЧСС остается менее 50 уд/мин или симптомы брадикардии сохраняются, прием препарата следует прекратить.

Терапия хронической сердечной недостаточности

Терапия может быть начата только у пациентов со стабильным течением сердечной недостаточности. Рекомендуется, чтобы лечащий врач обладал

достаточным опытом лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Обычная рекомендуемая начальная доза препарата Ивабрадин составляет 5 мг два раза в сутки. После двух недель терапии доза может быть увеличена до 7,5 мг два раза в сутки, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин. Если ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин или наблюдаются симптомы брадикардии, такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки (по 1/2 таблетки 5 мг два раза в сутки). Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд/мин, рекомендуемая поддерживающая доза препарата Ивабрадин составляет 5 мг два раза в сутки.

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

Если у пациентов, получающих препарат Ивабрадин в дозе 2,5 мг два раза в сутки или 5 мг два раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин, доза препарата может быть увеличена до более высокого уровня.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Ивабрадин составляет 2,5 мг два раза в сутки (1/2 таблетки 5 мг два раза в сутки). В дальнейшем доза может быть увеличена до следующей.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина (КК) более 15 мл/мин коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

В связи с отсутствием доступных клинических данных по применению ивабрадина у пациентов с КК менее 15 мл/мин пациентам данной группы следует применять препарат Ивабрадин с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. При назначении препарата Ивабрадин пациентам с умеренной печеночной недостаточностью следует соблюдать осторожность.

Препарат Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, поскольку исследований с участием этой популяции не проводилось, и возможно существенное увеличение системной экспозиции ивабрадина (см. разделы 4.3 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность ивабрадина у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Доступные данные по терапевтическому применению ивабрадина описаны в разделах 5.1 и 5.2, однако не могут быть даны рекомендации по режиму дозирования у детей.

Данные о симптоматическом лечении хронической стабильной стенокардии отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Ивабрадин следует принимать два раза в сутки, утром и вечером, во время приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ЧСС в состоянии покоя до начала лечения менее 70 уд/мин;
- кардиогенный шок;
- острый инфаркт миокарда;
- тяжелая артериальная гипотензия ($АД < 90/50$ мм рт.ст.);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- зависимость от электрокардиостимулятора (искусственный водитель ритма работает в режиме постоянной стимуляции);
- нестабильная стенокардия;
- атриовентрикулярная блокада III степени;
- комбинированная терапия с сильными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые препараты азоловой группы (кетоназол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы 4.5 и 5.2);

- комбинированная терапия с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, обладающими способностью снижать ЧСС (см. раздел 4.5);
- беременность, период лактации и применение у женщин фертильного возраста, не использующих надежные меры контрацепции (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Недостаточная польза клинического исхода у пациентов с симптомами хронической стабильной стенокардии

Препарат Ивабрадин показан только для симптоматической терапии хронической стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы (например, инфаркт миокарда или кардио-васкулярную смертность) (см. раздел 5.1).

Измерение частоты сердечных сокращений

Учитывая, что частота сердечных сокращений может существенно колебаться во времени, для определения ЧСС перед началом лечения ивабрадином и у пациентов, находящихся на лечении ивабрадином, перед титрованием дозы необходимо учитывать результаты серийных измерений ЧСС, ЭКГ или амбулаторного наблюдения в течение 24 ч. Это также относится и к пациентам с низкой ЧСС (в частности, когда частота сердечных сокращений уменьшается до 50 уд/мин) или после снижения дозы.

Нарушения сердечного ритма

Ивабрадин неэффективен для лечения и профилактики аритмий. Существует высокая вероятность того, что эффективность ивабрадина снижается при развитии тахиаритмии (например, наджелудочковой или желудочковой пароксизмальной тахикардии). В связи с этим назначение препарата Ивабрадин пациентам с фибрилляцией предсердий или другими видами аритмий, приводящих к снижению функции синусного узла, не рекомендуется. Риск развития фибрилляции предсердий может быть выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при терапии ивабрадином (см. раздел 4.8). Фибрилляция предсердий наблюдается чаще у пациентов, принимающих одновременно амиодарон или сильные антиаритмические препараты класса I.

Рекомендуется проводить регулярный клинический мониторинг пациентов, принимающих ивабрадин, на предмет выявления фибрилляции предсердий (постоянной или пароксизмальной), при наличии клинических показаний (например, в случае усиления стенокардии, сердцебиения, нерегулярного пульса) мониторинг должен включать ЭКГ.

3080 Б-2022

Пациентов следует информировать о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, а также рекомендовать обращаться к врачу в случае их возникновения.

Если фибрилляция предсердий наступает во время лечения, необходимо оценить соотношение пользы и риска продолжения терапии ивабрадином. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью с нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса) и с желудочковой диссинхронией должны находиться под наблюдением.

Применение у пациентов с атриовентрикулярной блокадой II степени

Назначение препарата пациентам с атриовентрикулярной блокадой II степени не рекомендуется.

Применение у пациентов с низкой частотой сердечных сокращений

Ивабрадин не следует назначать пациентам, у которых перед началом лечения ЧСС в состоянии покоя составляет менее 70 уд/мин (см. раздел 4.3).

Если во время лечения ЧСС в состоянии покоя постепенно снижается до значения менее 50 уд/мин, или если у пациента наблюдаются симптомы, связанные с брадикардией, такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, то дозу следует снизить или прекратить лечение (см. раздел 4.2).

Комбинированная терапия с блокаторами кальциевых каналов

Одновременное применение ивабрадина с блокаторами кальциевых каналов, снижающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.5). При комбинированном приеме ивабрадина с нитратами и дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, такими как амлодипин, проблем, связанных с безопасностью, отмечено не было. Дополнительная эффективность ивабрадина при комбинированном приеме с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов не установлена (см. раздел 5.1).

Хроническая сердечная недостаточность

Следует рассматривать вопрос о назначении препарата Ивабрадин только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует соблюдать осторожность при применении ивабрадина у пациентов с сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA из-за недостаточного количества данных по применению препарата у этой популяции.

Инсульт

Не рекомендуется назначать ивабрадин сразу после перенесенного инсульта,

3080 Б-2022

так как отсутствуют данные по применению препарата в данный период.

Зрение

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. В настоящее время не выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза при длительном применении (см. раздел 5.1). В случае обнаружения неожиданных нарушений зрительной функции следует рассмотреть вопрос об отмене лечения. При назначении препарата пациентам с пигментным ретинитом (*retinitis pigmentosa*) следует соблюдать осторожность.

Пациенты с артериальной гипотензией

Данные по применению ивабрадина у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипотензией ограничены, поэтому при назначении ивабрадина пациентам этой группы следует соблюдать осторожность. Назначение ивабрадина противопоказано пациентам с тяжелой артериальной гипотензией (артериальное давление (АД) $<90/50$ мм рт.ст.) (см. раздел 4.3).

Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии

При фармакологической кардиоверсии у пациентов, проходящих терапию ивабрадином, не было выявлено риска наступления (выраженной) брадикардии при восстановлении синусового ритма. Однако, из-за отсутствия достаточного количества данных, необходимо рассматривать возможность проведения в несрочном порядке кардиоверсии прямым током в течение 24 часов после приема последней дозы ивабрадина.

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

Не следует применять ивабрадин у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, а также в комбинации с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5). При необходимости применения такой комбинации необходим тщательный мониторинг работы сердца.

Снижение ЧСС, вызванное ивабрадином, может вызвать дополнительное удлинение интервала QT и привести к тяжелой аритмии, в том числе двунаправленной тахикардии.

Пациенты с артериальной гипертензией, требующие модификации антигипертензивной терапии

При модификации антигипертензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих ивабрадин, следует контролировать артериальное давление с надлежащей частотой (см. раздел 4.8).

3080 Б-2022

Информация о вспомогательных веществах

Лекарственный препарат Ивабрадин содержит лактозу, в связи с этим пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы должны избегать приема данного препарата.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействияФармакодинамические взаимодействия

Не рекомендуется комбинированный прием

Препараты, удлиняющие интервал QT:

- сердечно-сосудистые препараты, удлиняющие интервал QT (хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон);
- препараты, удлиняющие интервал QT, не предназначенные для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для внутривенного введения).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина с сердечно-сосудистыми и другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, поскольку удлинение интервала QT может быть усугублено чрезмерным снижением частоты сердечных сокращений. Если такая комбинация необходима, требуется тщательный мониторинг работы сердца (см. раздел 4.4).

Комбинированный прием, требующий соблюдения осторожности

Калийнесберегающие диуретики (тиазидные и петлевые диуретики): гипокалиемия может привести к повышению риска возникновения аритмии. Ивабрадин может вызвать брадикардию, в результате сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором к возникновению тяжелой аритмии, в особенности у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, врожденным или индуцированным.

Фармакокинетические взаимодействия

Метаболизм ивабрадина происходит только с участием цитохрома CYP3A4, при этом ивабрадин является очень слабым его ингибитором. Установлено, что ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и плазменные концентрации других субстратов цитохрома CYP3A4 (слабых, умеренных и мощных ингибиторов). Допускается, что ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм

3080 Б-2022

и фармакокинетические свойства. В ходе исследований взаимодействия лекарственных препаратов установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 уменьшают плазменные концентрации ивабрадина. Повышение уровня плазменной концентрации ивабрадина может сопровождаться риском развития тяжелой брадикардии (см. раздел 4.4).

Противопоказания к комбинированному приему

Сильные ингибиторы CYP3A4

Противопоказан комбинированный прием с сильными ингибиторами CYP3A4, такими как противогрибковые препараты азоловой группы (кетконазол, итраконазол), макролидными антибиотиками (кларитромицин, эритромицин перорально, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодоном (см. раздел 4.3). Такие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, как кетконазол (200 мг один раз в сутки) и джозамицин (1 г два раза в сутки) приводили к увеличению средней экспозиции ивабрадина в плазме в 7-8 раз.

Умеренные ингибиторы CYP3A4

Специальные исследования взаимодействия, проводившиеся с участием здоровых добровольцев и пациентов, показали, что одновременное применение ивабрадина с препаратами, снижающими ЧСС, дилтиаземом или верапамилом, приводило к увеличению экспозиции ивабрадина (увеличение AUC в 2-3 раза), а также к дополнительному снижению ЧСС на 5 уд/мин. Одновременное применение ивабрадина с этими лекарственными препаратами противопоказано (см. раздел 4.3).

Одновременное применение не рекомендуется

При одновременный приеме с грейпфрутовым соком экспозиция ивабрадина увеличивалась в 2 раза, поэтому в период терапии ивабрадином следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Комбинированный прием, требующий соблюдения осторожности

Умеренные ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение ивабрадина с умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, с флуконазолом) возможно в начальной дозе 2,5 мг два раза в сутки и при условии, что ЧСС в состоянии покоя составляет более 70 уд/мин, с проведением мониторинга ЧСС.

Индукторы CYP3A4

Индукторы изофермента CYP3A4 (такие как, рифампицин, барбитураты, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) могут привести к снижению экспозиции и активности ивабрадина. При

3080 Б-2022

одновременном применении ивабрадина с лекарственными препаратами, являющихся индукторами изофермента CYP3A4, может потребоваться коррекция дозы ивабрадина. Одновременное применение ивабрадина в дозе 10 мг два раза в сутки и препаратов зверобоя продырявленного показало уменьшение AUC ивабрадина в 2 раза. Применение препаратов зверобоя продырявленного в период терапии ивабрадином следует ограничить.

Другие взаимодействия

По результатам специальных исследований лекарственного взаимодействия следующие лекарственные препараты не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику и фармакодинамику ивабрадина: ингибиторы протонного насоса (омепразол, лансопризол), силденафил, ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (симвастатин), блокаторы кальциевых каналов группы дигидропиридинов (амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Кроме того было установлено, что ивабрадин не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина и варфарина, а также на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

В опорных клинических исследованиях III фазы ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонгированного действия, ингибиторами гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), фибратами, ингибиторами протонного насоса, пероральными противодиабетическими препаратами, ацетилсалициловой кислотой и другими антитромбоцитарными лекарственными препаратами.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны применять надлежащую контрацепцию во время терапии ивабрадином (см. раздел 4.3).

Беременность

В настоящий момент отсутствуют или имеется недостаточное количество данных о применении ивабрадина у беременных женщин.

В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность ивабрадина, а также его эмбриотоксический и тератогенный эффект

3080 Б-2022

(см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен, поэтому ивабрадин противопоказан для применения в период беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Исследования на животных показали, что ивабрадин выделяется в грудное молоко, поэтому применение ивабрадина в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

При необходимости применения ивабрадина в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить и перейти на другой вид кормления ребенка.

Фертильность

В исследованиях на крысах не было выявлено воздействия на фертильность самцов и самок (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ивабрадин не влияет или оказывает незначительное влияние на способность работать с механизмами.

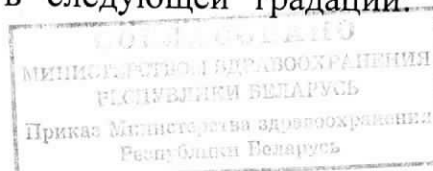
Исследование по оценке возможного влияния ивабрадина на способность управлять транспортными средствами было проведено с участием здоровых добровольцев. Влияния на способность управлять транспортными средствами выявлено не было. Однако опыт пострегистрационного применения выявил случаи нарушения способности управления транспортными средствами из-за симптомов, вызванных нарушением зрения. Ивабрадин может вызывать изменение световосприятия, в основном в виде фосфенов (см. раздел 4.8). Возможность наступления такого изменения световосприятия необходимо учитывать при управлении транспортными средствами и работе с механизмами при резком изменении интенсивности освещения, особенно в ночное время.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции, такие как изменения световосприятия (фосфены) (14,5 %) и брадикардия (3,3 %), носят дозозависимый характер и связаны с фармакологическим эффектом препарата.

В соответствии с системно-органный классификацией частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто



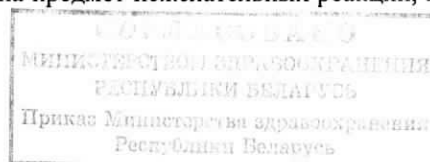
($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, в основном в течение первого месяца терапии
	Нечасто*	Головокружение, возможно связанное с брадикардией
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Изменение световосприятия (фосфены)
	Часто	Нечеткость зрения
	Нечасто*	Диплопия Ухудшение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия Атриовентрикулярная блокада I степени (увеличенный интервал PQ на ЭКГ) Желудочковые экстрасистолы Фибрилляция предсердий
	Нечасто	Сердцебиение Наджелудочковые экстрасистолы Увеличенный интервал QT на ЭКГ
	Очень редко	Атриовентрикулярная блокада II степени Атриовентрикулярная блокада III степени Синдром слабости синусового узла

3080 Б-2022

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*	Ангioneвротический отек Сыпь
	Редко*	Эритема Зуд Крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные судороги
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Увеличение уровня креатинина в крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто*	Астения, возможно связанная с брадикардией Повышенная утомляемость, возможно связанная с брадикардией
	Редко*	Плохое самочувствие, возможно связанное с брадикардией

*Частота рассчитана на основе клинических исследований на предмет нежелательных реакций, выявленных в спонтанных сообщениях.



3080 Б-2022

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменение световосприятия (фосфены) отмечались у 14,5% пациентов и описывались как кратковременное ощущение повышенной освещенности в ограниченной зоне поля зрения. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением освещенности. Фосфены могут также описываться как ореол, декомпозиция изображения (стробоскопические или калейдоскопические эффекты), цветные световые вспышки или множественность изображения (ретиальная персистенция). В основном, фосфены отмечаются в течение первых двух месяцев терапии с возможным последующим повторением. Выраженность фосфенов, как правило, была слабой или умеренной. Появление фосфенов прекращалось на фоне продолжения терапии (в 75,5 % случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1 % пациентов появление фосфенов явилось причиной изменений в повседневной жизни или отказа от лечения.

Брадикардия отмечалась у 3,3 % пациентов, в особенности в первые 2-3 месяца терапии. У 0,5 % пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС 40 уд/мин или менее.

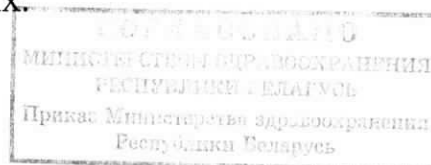
В исследовании SIGNIFY фибрилляция предсердий отмечалась у 5,3 % пациентов, принимавших ивабрадин, по сравнению с 3,8 % в группе плацебо. В обобщенном анализе двойных слепых, контролируемых клинических исследований II/III фазы продолжительностью не менее 3 месяцев, проведенных с участием более 40 000 пациентов, частота новых случаев фибрилляции предсердий составляла 4,86 % среди пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению с 4,08 % в контрольной группе (коэффициент отношения рисков 1,26, 95 % ДИ [1,15-1,39]).

В исследовании SHIFT у большего числа пациентов наблюдались эпизоды повышения артериального давления при терапии ивабрадином (7,1 %) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (6,1 %). Эти эпизоды чаще всего возникали вскоре после изменения терапии артериальной гипертензии, были преходящими и не влияли на терапевтический эффект ивабрадина.

Сообщение о 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.



Республика Беларусь,
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29
Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Симптомы

Передозировка препарата может привести к выраженной и длительной брадикардии (см. раздел 4.8).

Лечение

При выраженной брадикардии следует проводить симптоматическое лечение в специализированных учреждениях. При брадикардии со слабой гемодинамической переносимостью следует проводить симптоматическое лечение, которое может включать в себя внутривенное введение бета-стимулирующих препаратов, таких как изопrenalин. При необходимости может быть назначена временная электрокардиостимуляция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения заболеваний сердца. Прочие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01EB17

Механизм действия

Ивабрадин – препарат, снижающий частоту сердечных сокращений, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании каналов I_f синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию клеток синусового узла и регулирующих частоту сердечных сокращений. Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, атриовентрикулярным 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. Он участвует в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. В определенных условиях (например, быстрое изменение освещенности) ивабрадин частично ингибирует I_h -

3080 Б-2022

каналы, что приводит к изменению световосприятия у некоторых пациентов. Данное изменение световосприятия (фосфены) описывается, как кратковременное ощущение повышенной яркости на ограниченной части поля зрения (см. раздел 4.8).

Фармакодинамические эффекты

Основной фармакодинамической особенностью ивабрадина является специфическое, дозозависимое снижение частоты сердечных сокращений. Анализ зависимости снижения ЧСС от дозы ивабрадина, проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг два раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (менее 40 уд/мин) (см. раздел 4.8).

При назначении в рекомендуемых дозах снижение ЧСС составляет приблизительно 10 уд/мин в покое и при физической нагрузке. Это приводит к снижению нагрузки на сердце и уменьшению потребности миокарда в кислороде. Ивабрадин не влияет ни на внутрисердечную проводимость, ни на сократительную способность миокарда (отсутствие отрицательного инотропного действия), ни на реполяризацию желудочков:

- электрофизиологические исследования показали, что ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по атриовентрикулярным или внутрижелудочковым путям, а также на скорректированные интервалы QT;
- у пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) от 30 % до 45 %), ивабрадин не оказывал негативного воздействия на ФВЛЖ.

Клиническая эффективность и безопасность

Антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина была изучена в ходе пяти двойных слепых, рандомизированных исследований (три плацебо-контролируемых, одно в сравнении с атенололом и одно в сравнении с амлодипином). В этих исследованиях принимали участие 4 111 пациентов с хронической стабильной стенокардией, из которых 2 617 пациентов принимали ивабрадин.

Было показано, что, судя по параметрам проведенных тестов с физической нагрузкой, эффективность ивабрадина в дозе 5 мг два раза в сутки проявляется в течение 3-4 недель после начала терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7,5 мг два раза в сутки. В частности, в

3080 Б-2022

сравнительном исследовании с использованием компаратора атенолола было установлено ее дополнительное преимущество перед дозировкой 5 мг два раза в сутки: при самой низкой активности препарата общая продолжительность физической нагрузки увеличилась приблизительно на 1 минуту после одного месяца приема дозы 5 мг два раза в сутки, последующее увеличение продолжительности почти на 25 секунд происходило после дополнительного трехмесячного периода с форсированным титрованием до 7,5 мг два раза в сутки. В ходе этого исследования антиангинальные и антиишемические преимущества ивабрадина подтверждались и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность доз 5 мг и 7,5 мг при приеме два раза в сутки наблюдалась на протяжении всех исследований по параметрам тестирования с физической нагрузкой (общая продолжительность нагрузки, время до наступления ограниченной стенокардии, время до наступления стенокардии и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм). Эта эффективность сопровождалась снижением частоты приступов стенокардии приблизительно на 70 %. Применение ивабрадина два раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов.

В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования с участием 889 пациентов, при приеме ивабрадина в комбинации с атенололом 50 мг один раз в сутки, был показан его дополнительный эффект на все параметры теста переносимости физической нагрузки при минимальной активности препарата (через 12 часов после перорального приема).

В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования с участием 725 пациентов не было выявлено дополнительной эффективности ивабрадина при комбинированном приеме с амлодипином при самой низкой активности препарата (12 часов после перорального приема дозы), при этом дополнительная эффективность была показана при пиковой активности препарата (через 3-4 часа после перорального приема дозы).

В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования с участием 1 277 пациентов была продемонстрирована статистически значимая дополнительная эффективность ивабрадина в отношении ответа на терапию (определяемая как уменьшение числа приступов стенокардии, по крайней мере, на 3 в неделю и/или увеличение времени до депрессии ST сегмента на 1 мм, по крайней мере, на 60 секунд во время теста с физической нагрузкой) в комбинации с амлодипином 5 мг/сут или нефидипином в лекарственной форме гастроинтестинальной терапевтической системы (GITS) 30 мг/сут на пике активности препарата (через 12 часов после приема ивабрадина внутрь)

3080 Б-2022

в течение 6 недельного периода терапии (отношение шансов (ОШ)=1,3, ДИ 95 %, [1,0-1,7]; $p=0,012$). Дополнительная эффективность ивабрадина на вторичные конечные точки теста переносимости физической нагрузки в течение всего периода действия препарата не выявлена, однако на пике активности (3-4 часа после приема ивабрадина внутрь) была выявлена дополнительная эффективность.

В ходе исследований клинической эффективности препарата эффекты ивабрадина полностью сохранялись на протяжении 3-4 месячных периодов терапии. Во время терапии ивабрадином признаков развития фармакологической толерантности (потери эффективности), а после резкого прекращения лечения синдрома «отмены» не отмечалось. Антиангинальное и антиишемическое действие ивабрадина было обусловлено дозозависимым снижением ЧСС и значимым уменьшением двойного произведения (частота сердечных сокращений, помноженная на систолическое артериальное давление) в состоянии покоя и при физической нагрузке. Влияние препарата на артериальное давление и периферическое сопротивление сосудов было ничтожно малым и не являлось клинически значимым.

Продолжительное снижение ЧСС было показано при участии пациентов, которые получали ивабрадин в течение не менее года ($n=713$). Влияния на метаболизм глюкозы или жиров не наблюдалось.

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

Было проведено крупное исследование BEAUTIFUL с участием 10 917 пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка (ФЛВЖ <40 %), получавших оптимальную исходную терапию, включавшую бета-адреноблокаторы у 86,9 % пациентов. Основным критерием эффективности являлась суммарная частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда и госпитализаций по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или ухудшения сердечной недостаточности. Исследование не показало разницы в достижении первичного комбинированного критерия в группе ивабрадина в сравнении с группой плацебо (отношение рисков ивабрадин/плацебо 1,00 при $p=0,945$).

При апостериорном анализе подгруппы пациентов с клинически проявляющейся стенокардией при рандомизации ($n=1 507$) не возникало беспокойства относительно риска летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта

3080 Б-2022

миокарда или сердечной недостаточности (ивабрадин (12,0 %) по сравнению с плацебо (15,5 %), $p=0,05$).

Крупное итоговое исследование SIGNIFY было проведено с участием 19 102 пациентов с ишемической болезнью сердца, но без клинических проявлений сердечной недостаточности (ФЛВЖ >40 %), в условиях оптимальной фоновой терапии. Использовалась схема лечения с применением более высокой дозы, чем принято (начальная доза 7,5 мг два раза в сутки (5 мг два раза в сутки, если возраст ≥ 75 лет) и титрация до 10 мг два раза в сутки). Основным критерием эффективности являлся комбинированный результат сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда. Исследование не выявило каких-либо различий в частоте первичной комбинированной конечной точки (ПККТ) в группе ивабрадина по сравнению с группой плацебо (относительный риск ивабрадин/плацебо 1,08, $p=0,197$). Брадикардия отмечалась у 17,9 % пациентов в группе ивабрадина (2,1 % в группе плацебо). В ходе исследования 7,1 % пациентов принимали верапамил, дилтиазем или сильные ингибиторы CYP 3A4.

Небольшое статистически значимое увеличение ПККТ отмечалось в заранее определенной подгруппе пациентов со стенокардией класса II по классификации CCS или выше на исходном уровне ($n=12\,049$) (ежегодная частота 3,4 % по сравнению с 2,9 %, относительный риск ивабрадин/плацебо 1,18, $p=0,018$), но не в подгруппе общей популяции со стенокардией CCS класса $\geq I$ ($n=14\,286$) (относительный риск ивабрадин/плацебо 1,11, $p=0,110$). Использование в данном исследовании дозы выше обычной не полностью объясняет данные различия.

Было проведено крупное мультицентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SHIFT, в котором приняли участие 6 505 взрослых пациентов с хронической стабильной сердечной недостаточностью (в течение ≥ 4 недель), II-IV функционального класса по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ ≤ 35 %) и с ЧСС в покое ≥ 70 уд/мин.

Пациенты получали стандартную терапию, включающую бета-адреноблокаторы (89 %), ингибиторы АПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II (91 %), диуретики (83 %), и антиальдостероновые препараты (60 %). В группе пациентов, принимавших ивабрадин, 67 % пациентов получали препарат в дозе 7,5 мг два раза в сутки. Средняя продолжительность медицинского наблюдения составляла 22,9 месяцев.

3080 Б-2022

На фоне терапии ивабрадином было отмечено среднее снижение ЧСС на 15 уд/мин по отношению к исходному значению в 80 уд/мин. Разница в ЧСС у пациентов, принимавших ивабрадин, и пациентов, принимавших плацебо, составила 10,8 уд/мин на 28 день, 9,1 уд/мин на 12 месяц и 8,3 уд/мин на 24 месяц.

Исследование продемонстрировало клинически и статистически значимое снижение относительного риска наступления осложнений (частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с ухудшением сердечной недостаточности) на 18 % (отношение рисков: 0,82, ДИ 95 % [0,75; 0,90] – $p < 0,0001$). Эффект лечения наблюдался в течение 3 месяцев после начала терапии. Абсолютное снижение риска составило 4,2 %. Результаты по первичной конечной точке в основном обусловлены результатами сердечной недостаточности, госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности (абсолютный риск снизился на 4,7 %) и летальным исходом от сердечной недостаточности (абсолютный риск снизился на 1,1 %).

Эффект лечения по первичным комбинированным конечным точкам, их составляющим и вторичным конечным точкам

	Ивабрадин (N=3241) n (%)	Плацебо (N=3264) n (%)	Относительный риск [ДИ 95 %]	p-значение
Первичная комбинированная конечная точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Компоненты комбинированного критерия:				
- смерть от сердечно- сосудистых заболеваний	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- госпитализация с ухудшением сердечной недостаточности (CH)	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Другие вторичные конечные точки:				
- смерть от всех причин	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092

- смерть от СН	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- госпитализация по любой причине	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- госпитализация, связанная с сердечно-сосудистым заболеванием	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Снижение в первичной конечной точке систематически наблюдалось независимо от пола, функционального класса по классификации NYHA, ишемической или неишемической этиологии сердечной недостаточности и наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии в анамнезе.

В подгруппе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд/мин ($n=4\,150$) наблюдалось более значимое снижение в первичной комбинированной конечной точке на 24 % (соотношение рисков: 0,76, ДИ 95 % [0,68; 0,85] – $p<0,0001$) и в других вторичных конечных точках, включая смертность по всем причинам (соотношение рисков: 0,83, ДИ 95 % [0,72; 0,96] – $p=0,0109$) и летальные исходы от сердечно-сосудистых заболеваний (соотношение рисков: 0,83, ДИ 95 % [0,71; 0,97] – $p=0,0166$). В этой подгруппе пациентов профиль безопасности ивабрадина является сходным с таковым в общей популяции пациентов.

Значимый эффект наблюдался по первичной комбинированной конечной точке в общей группе пациентов, получающих терапию, включающую бета-адреноблокаторы (соотношение рисков: 0,85, ДИ 95 % [0,76; 0,94]). В подгруппе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд/мин и при рекомендованной запланированной к исследованию дозе бета-адреноблокаторов не наблюдалось статистически значимых улучшений по первичной комбинированной конечной точке (соотношение рисков: 0,97, ДИ 95 % [0,74; 1,28]) и другим вторичным конечным точкам, включая госпитализацию по поводу ухудшения сердечной недостаточности (соотношение рисков: 0,79, ДИ 95 % [0,56; 1,10]) или смерти от сердечной недостаточности (соотношение рисков: 0,69, ДИ 95 % [0,31; 1,53]).

Последние зарегистрированные значения показали значимое улучшение функционального класса по классификации NYHA: улучшение наблюдалось у 887 (28 %) пациентов, принимавших ивабрадин, в сравнении с 776 (24 %) пациентами, принимавшими плацебо ($p=0,001$).

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 97 пациентов были проведены специфические офтальмологические исследования, с целью задокументировать функцию систем колбочек и

палочек, а также афферентных зрительных путей (электроретинограмма, статическое и кинетическое зрительные поля, цветовое зрение, острота зрения). У пациентов, принимавших ивабрадин для лечения стабильной хронической стенокардии более 3 лет, ретинальная токсичность ивабрадина не выявлена.

Дети и подростки

Было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 116 пациентов педиатрической популяции с хронической сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (из них 17 в возрасте 6-12 месяцев, 36 в возрасте 1-3 года и 63 в возрасте 3-8 лет). 74 пациента получали ивабрадин (соотношение 2:1) дополнительно к оптимальной фоновой терапии.

Начальная доза составляла 0,02 мг/кг два раза в сутки в возрастной подгруппе 6-12 месяцев, 0,05 мг/кг два раза в сутки в возрастной подгруппе 1-3 года и 3-8 лет с массой тела менее 40 кг, а также 2,5 мг два раза в сутки в возрастной подгруппе 3-18 лет с массой тела более 40 кг. Доза была адаптирована в зависимости от терапевтического ответа с максимальными дозами 0,2 мг/кг два раза в сутки, 0,3 мг/кг два раза в сутки и 15 мг два раза в сутки соответственно. В этом исследовании ивабрадин применяли перорально в жидкой лекарственной форме или таблетках два раза в сутки. Отсутствие фармакокинетических различий между двумя формами было продемонстрировано в открытом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном, с оценкой двух периодов у 24 взрослых здоровых пациентов.

В течение периода титрования в срок от 2 до 8 недель достигнуто снижение частоты сердечных сокращений на 20 % без брадикардии у 69,9 % пациентов в группе ивабрадина по сравнению с 12,2 % в группе плацебо (отношение шансов: E=17,24; ДИ 95 % [5,91; 50,30]).

Средние дозы ивабрадина, позволяющие достичь снижения сердечного ритма на 20 %, составили $0,13 \pm 0,04$ мг/кг два раза в сутки, $0,10 \pm 0,04$ мг/кг два раза в сутки и $4,1 \pm 2,2$ мг два раза в сутки для возрастных подгрупп 1-3 года, 3-18 лет с массой тела менее 40 кг, 3-18 лет с массой тела более 40 кг соответственно.

Через 12 месяцев наблюдения средняя фракция выброса левого желудочка возросла с 31,8 % до 45,3 % в группе ивабрадина по сравнению с динамикой с 35,4 % до 42,3 % в группе плацебо. Наблюдалось улучшение функционального класса по классификации NYHA у 37,7 % пациентов в

группе ивабрадина по сравнению с 25,0 % пациентов в группе плацебо. Различия не были статистически значимыми.

Профиль безопасности в течение 1 года наблюдения был аналогичен описанному у взрослых пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Долгосрочное влияние ивабрадина на рост, половое созревание и общее развитие, а также долгосрочная эффективность терапии ивабрадином в детском возрасте для уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности не изучались.

5.2 Фармакокинетические свойства

При попадании в организм ивабрадин быстро высвобождается из таблетки и хорошо растворяется в воде (>10 мг/мл). Ивабрадин является S-энантиомером, который *in vivo* не показал склонности к биологическому преобразованию. Было установлено, что N-деметилованный метаболит ивабрадина является основным активным метаболитом у человека.

Абсорбция и биодоступность

Ивабрадин быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте при пероральном приеме. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме достигается примерно через 1 час после приема натощак. Абсолютная биодоступность лекарственного препарата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет приблизительно 40 %, что обусловлено эффектом «первого прохождения» через кишечник и печень.

Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 час и увеличивает экспозицию в плазме с 20 % до 30 %. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи (см. раздел 4.2).

Распределение

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

Биотрансформация

Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-деметилованное производное (S 18982), его экспозиция составляет приблизительно 40 % от

3080 Б-2022

концентрации исходного соединения. В метаболизме этого активного метаболита также участвует изофермент CYP3A4. Ивабрадин обладает низким аффинитетом в отношении изофермента CYP3A4, он не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим маловероятно, что ивабрадин оказывает влияние на метаболизм субстрата CYP3A4 или его концентрацию в плазме. С другой стороны, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов цитохрома CYP3A4 может в значительной степени влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. раздел 4.5).

Выведение

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

Линейность/нелинейность

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пожилые пациенты

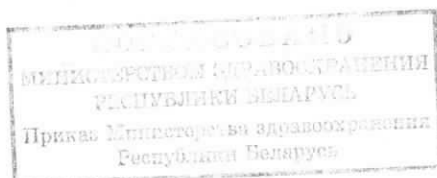
Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше и общей популяции (см. раздел 4.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита была приблизительно 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 ивабрадина у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.3).



3080 Б-2022

Педиатрическая популяция

Фармакокинетический профиль ивабрадина у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет аналогичен фармакокинетике, описанной у взрослых, если схема титрования основана на возрасте и массе тела.

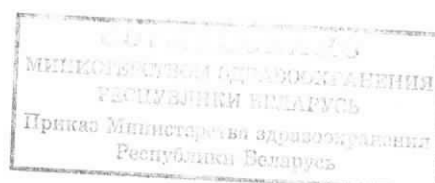
Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что снижение 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 два 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 снижению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.3, 4.4 и 4.5). Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами у детей с хронической сердечной недостаточностью, в возрасте от 6 месяцев до 18 лет сходна с таковой взаимосвязью, описанной у взрослых.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в результате традиционных фармакологических исследований безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала, не обнаружили особой опасности для человека. Исследования репродуктивной токсичности не выявили воздействия ивабрадина на фертильность самцов и самок крыс. Когда во время вынашивания в период органогенеза животные получали препарат в дозах, близких к терапевтическим, это приводило к более частому развитию дефектов сердца у плода крыс и небольшому количеству случаев развития плодов с эктродактилией у кроликов.

У собак, получавших ивабрадин (дозы в 2, 7 или 24 мг/кг/сутки) на протяжении одного года, наблюдались обратимые изменения функции сетчатки глаза, не связанные с какими-либо повреждениями структур глаза. Эти данные совпадают с фармакологическим эффектом ивабрадина, который связан с его взаимодействием с гиперполяризованными токами I_h в сетчатке, сходными по своим характеристикам с током водителя сердечного ритма I_f .



3080 Б-2022

Другие долгосрочные исследования повторного применения и исследования канцерогенности не выявили никаких клинически релевантных изменений.

Оценка риска для окружающей среды

Исследование оценки риска ивабрадина для окружающей среды было проведено в соответствии с Европейскими директивами.

Результаты этих исследований подтверждают отсутствие риска воздействия ивабрадина на окружающую среду. Следовательно, ивабрадин не представляет угрозы для окружающей среды.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ:

кукурузный крахмал,
мальтодекстрин,
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный,
лактоза моногидрат.

состав оболочки Вивакот РА-2Р-000 (дозировка 5 мг): гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, полиэтиленгликоль 3350, железа оксид желтый (E172);

состав оболочки Вивакот РА-3Р-000 (дозировка 7,5 мг): гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, полиэтиленгликоль 3350, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной прозрачной пленки (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По шесть контурных ячейковых упаковок № 10 или по четыре контурные ячейковые упаковки №14 вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения

3080 Б-2022

лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Нет особых требований к утилизации.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «АмантисМед»,

Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**