

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бравадин® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг
Ivabradine

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Активные вещества:

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит ивабрадина 5 мг (в виде ивабрадина гидробромида 5,864 мг).

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 7,5 мг содержит ивабрадина 7,5 мг (в виде ивабрадина гидробромида 8,796 мг).

Вспомогательные вещества с известным действием:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит 61,403 мг лактозы.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 7,5 мг содержит 92,105 мг лактозы.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: светло-оранжевые, овальные, двояковыпуклые, с насечкой на одной стороне таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Таблетка может быть разделена на равные дозы.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 7,5 мг: светло-оранжевые, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии у взрослых пациентов, страдающих коронарной болезнью сердца, с нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 70 уд/мин.

Ивабрадин показан:

- взрослым пациентам при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-блокаторов;
- в комбинации с бета-блокаторами у пациентов при неадекватном контроле состояния на фоне оптимальной дозы бета-блокатора.

Ивабрадин показан для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) NYHA II-IV класса с систолической дисфункцией у взрослых пациентов с синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 75 уд/мин, в комбинации со стандартной терапией, включая терапию бета-блокаторами, или при противопоказаниях или непереносимости бета-блокаторов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Препарат Брвадин® имеет две дозировки – с содержанием ивабрадина 5 мг и 7,5 мг.

Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии

Решение о начале лечения или изменении дозы рекомендовано принимать при наличии возможности мониторингирования ЧСС, ЭКГ или в условиях 24-часового амбулаторного наблюдения.

У пациентов младше 75 лет рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 5 мг два раза в сутки. Если после 3 – 4 недель лечения у пациента сохраняются симптомы заболевания, начальные дозы 2,5 мг или 5 мг два раза в сутки хорошо переносятся, а ЧСС в покое составляет более 60 ударов в минуту, то доза может быть увеличена. Поддерживающая доза не должна превышать 7,5 мг два раза в сутки.

Если после 3 месяцев лечения у пациента сохраняются симптомы, связанные со стенокардией, то прием препарата рекомендуется прекратить.

Также необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения в случае незначительного уменьшения симптомов и отсутствия клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев лечения.

Если во время применения препарата ЧСС в покое снижается до менее 50 уд/мин в состоянии покоя, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение артериального давления (АД)), то дозу препарата необходимо уменьшить до 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) два раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать частоту сердечных сокращений (см. раздел 4.4). Если при снижении дозы ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то лечение следует прекратить.

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение должно быть начато только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Рекомендуется, чтобы лечащий врач имел опыт ведения таких пациентов.

Рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 5 мг два раза в сутки.

Через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 7,5 мг два раза в сутки, если ЧСС стабильно выше 60 уд/мин, или уменьшена до 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) два раза в сутки, если ЧСС стабильно ниже 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как, головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД).

Если значение ЧСС находится в диапазоне 50 - 60 уд/мин, то рекомендуется продолжать применение препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.

Если во время применения препарата ЧСС снижается до менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, для пациентов, получающих Брвадин® в дозе 5 мг два раза в сутки или 7,5 мг два раза в сутки, доза препарата должна быть снижена.

Если у пациентов, получающих Брвадин® в дозе 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) два раза в сутки или 5 мг два раза в сутки, ЧСС стабильно более 60 уд/мин, то доза препарата может быть увеличена.

Если ЧСС в состоянии покоя не превышает 50 уд/мин, или у пациента сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, терапию препаратом следует прекратить (см. раздел 4.4).

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 75 лет и старше лечение следует начинать с более низкой дозы (2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) два раза в сутки). В дальнейшем доза может быть увеличена.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек и КК более 15 мл/мин коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

В связи с недостаточностью клинических данных ивабрадин следует применять с осторожностью у пациентов с КК менее 15 мл/мин.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении ивабрадина у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. При тяжелой печеночной недостаточности применение ивабрадина противопоказано, т.к. исследований с участием этой популяции не проводилось, но не исключено увеличение системного воздействия (см. разделы 4.3. и 5.2).

Дети

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

Доступные в настоящее время данные по лечению хронической сердечной недостаточности представлены в разделах 5.1 и 5.2, но никаких рекомендаций по режиму дозирования не может быть сделано. Данных о симптоматическом лечении хронической стабильной стенокардии нет.

Способ применения

Внутрь, два раза в сутки (т.е. утром и вечером) во время приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.
- До начала лечения ЧСС в состоянии покоя менее 70 уд/мин.
- 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 искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции.
- Нестабильная стенокардия.
- Атриовентрикулярная блокада (AV) III степени.
- Одновременное применение с сильными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики из группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы 4.5 и 5.2).
- Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4 и обладают свойствами снижения ЧСС (см. раздел 4.5).
- Беременность и период грудного вскармливания, женщины репродуктивного возраста, не использующие надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Недостаточная эффективность с точки зрения клинического результата у пациентов с симптоматической хронической стабильной стенокардией

Ивабрадин показан только для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии, поскольку не оказывает положительного эффекта на сердечно-сосудистые исходы, например, инфаркт миокарда или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 5.1).

Измерение ЧСС

Принимая во внимание значительные колебания ЧСС во времени, перед началом лечения или титрацией дозы рекомендовано провести измерение ЧСС, ЭКГ или установить 24-часовое амбулаторное наблюдение. Данные меры предосторожности относятся также к пациентам с низкой ЧСС, особенно, ниже 50 уд/мин, или после снижения дозы препарата (см. раздел 4.2).

Нарушения сердечного ритма

Ивабрадин неэффективен при лечении или для профилактики аритмии, его эффективность снижается при возникновении тахикардии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Применение препарата не рекомендуется у пациентов с фибрилляцией предсердий или другими видами аритмий, связанных с функцией синусового узла.

При применении ивабрадина риск развития фибрилляции предсердия повышен (см. раздел 4.8). Фибрилляция предсердий была более частой у пациентов, совместно принимающих амиодарон и сильные антиаритмические препараты I класса. Рекомендуется проводить регулярное клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальная или постоянная форма), включающее исследование ЭКГ при наличии клинических показаний (например, ухудшение течения стенокардии, ощущение сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма).

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, а также должны быть предупреждены о необходимости обращения к врачу в случае их появления.

При выявлении фибрилляции предсердий во время лечения, необходимо тщательно оценить соотношение «польза / риск» продолжения лечения.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

AV блокада II степени

Применение ивабрадина не рекомендуется у пациентов с AV блокадой II степени.

Применение у пациентов с низкой ЧСС

Применение ивабрадина противопоказано пациентам с ЧСС менее 70 уд/мин в состоянии покоя до начала терапии (см. раздел 4.3).

Если при применении препарата ЧСС в покое снижается до менее 50 уд/мин и сохраняется на этом уровне, или у пациента отмечаются симптомы, связанные с брадикардией (головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), то дозу препарата необходимо уменьшить. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то лечение следует прекратить (см. раздел 4.2).

Комбинированная терапия с блокаторами кальциевых каналов

Одновременное применение ивабрадина и блокаторов кальциевых каналов, снижающих ЧСС (верапамил, дилтиазем), не рекомендуется (см. разделы 4.3 и 4.5). При одновременном применении ивабрадина с нитратами или дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (амлодипин) изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Дополнительной эффективности ивабрадина при комбинированном приеме с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов не установлено (см. раздел 5.1).

Хроническая сердечная недостаточность

Возможность применения ивабрадина рассматривается только у пациентов со стабильным течением ХСН. При применении ивабрадина у пациентов с ХСН

IV функционального класса по классификации NYHA следует соблюдать осторожность в связи с ограниченным количеством данных по применению у этой категории пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется применение ивабрадина сразу после перенесенного инсульта в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности в данный период.

Зрительная функция

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. Нет доказательств того, что препарат при длительном применении оказывает токсическое воздействие на сетчатку. При возникновении каких-либо неожиданных нарушений зрительного восприятия, применение препарата следует прекратить. При назначении ивабрадина пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки следует соблюдать осторожность.

Артериальная гипотензия

Ивабрадин следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипотензией слабой или умеренной степени, в связи с недостаточным количеством клинических данных.

Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой артериальной гипотензией (АД < 90 / 50 мм рт.ст.) (см. раздел 4.3).

Фибрилляция предсердий – нарушения сердечного ритма

Не доказано увеличение риска развития (тяжелой) брадикардии на фоне применения препарата при восстановлении синусового ритма во время фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, в связи с отсутствием достаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, применение препарата следует прекратить за 24 часа до ее проведения.

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

Следует избегать назначения ивабрадина пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или принимающим лекарственные средства, удлиняющие интервал QT (см. раздел 4.5). При необходимости одновременного применения требуется строгий контроль работы сердца.

Снижение ЧСС вследствие применения ивабрадина может усугубить удлинение интервала QT и спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение гипотензивной терапии

В клиническом исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших ивабрадин (7,1 %), по сравнению с группой плацебо (6,1 %). Такие случаи встречались особенно часто непосредственно после изменения гипотензивной терапии, носили временный характер и не влияли на эффективность терапии ивабрадином. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с ХСН, принимающих ивабрадин, следует контролировать АД через определенные интервалы времени (см. раздел 4.8).

Специальная информация о вспомогательных веществах

Бравадин® содержит лактозу. Пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременное применение не рекомендуется

Препараты, удлиняющие интервал QT:

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

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости одновременного применения требуется тщательный контроль ЭКГ (см. раздел 4.4).

Одновременное применение, требующее осторожности

Некалийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые»)

Гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Применение ивабрадина может вызывать брадикардию, тогда как сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, как врожденным, так и вызванным применением лекарственных средств.

Фармакокинетическое взаимодействие

Ивабрадин подвергается метаболизму с участием только изофермента CYP3A4 и является очень слабым ингибитором данного цитохрома. Не воздействует на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (сильных, умеренных и слабых ингибиторов) изофермента CYP3A4. Ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Исследования по лекарственным взаимодействиям установили, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 понижают концентрацию ивабрадина в плазме крови. Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может вызывать риск развития тяжелой брадикардии (см. раздел 4.4).

Одновременное применение противопоказано

Сильные ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики из группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. раздел 4.3). Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоконазол, 200 мг один раз в сутки или джозамицин, 1 г два раза в сутки) повышают среднюю концентрацию ивабрадина в плазме крови в 7 - 8 раз.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

Специальные исследования взаимодействия с участием здоровых добровольцев и пациентов показали, что одновременное применение ивабрадина с препаратами, снижающими ЧСС (дилтиазем или верапамил) сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2 - 3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Сопутствующее применение ивабрадина и перечисленных препаратов противопоказано (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение не рекомендуется

При одновременном применении с грейпфрутовым соком отмечалось повышение концентрации ивабрадина в плазме крови в два раза. Во время применения ивабрадина употребление грейпфрутового сока не рекомендуется.

Одновременное применение, требующее осторожности

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ивабрадина с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазол) возможно, если ЧСС в покое составляет более 70 уд/мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина - 2,5 мг два раза в сутки. Необходим контроль ЧСС.

Индукторы изофермента CYP3A4

Индукторы изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, барбитураты, фенитоин и препараты, содержащие Зверобой продырявленный) могут снижать концентрацию в плазме крови и активность ивабрадина и потребовать подбора его дозы. Было показано, что одновременное применение ивабрадина в дозе 10 мг два раза в сутки и лекарственных средств, содержащих Зверобой продырявленный, снижает AUC ивабрадина в 2 раза. Следовательно, потребление препаратов Зверобоя продырявленного во время терапии ивабрадином необходимо сократить.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Специальные исследования лекарственных взаимодействий подтвердили отсутствие клинически значимого влияния перечисленных далее препаратов на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол), силденафил, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (симвастатин), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

В опорных клинических испытаниях III фазы отсутствовали ограничения по приему следующих препаратов, которые, следовательно, комбинировались с ивабрадином в обычном порядке без изменения профиля безопасности проводимой терапии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, диуретики, нитраты короткого и пролонгированного действия, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, фибраты, ингибиторы протонной помпы, гипогликемические средства для приема внутрь, ацетилсалициловая кислота и другие антиагрегантные средства.

Дети

Исследования проводились только с участием взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Женщины репродуктивного возраста должны принимать надежные контрацептивные меры во время приема препарата (см. раздел 4.3).

Беременность

Данные о применении препарата беременными женщинами ограничены или отсутствуют.

Исследования на животных продемонстрировали наличие репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности и тератогенного действия (см. раздел 5.3). Потенциальный риск при применении человеком не известен, поэтому прием ивабрадина во время беременности противопоказан (см. раздел 4.3).

Период грудного вскармливания

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

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Репродуктивная функция

В исследованиях на крысах обоего пола влияния на репродуктивную функцию выявлено не было (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ивабрадин не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управления механизмами.

Было проведено специальное исследование с участием здоровых добровольцев с целью оценить возможное влияние на способность управлять автомобилем. Доказательств влияния ивабрадина на способность управлять автомобилем получено не было. Однако в пострегистрационном периоде были сообщения о влиянии на способность к вождению из-за нарушения световосприятия. Ивабрадин может вызывать временное изменение световосприятия, преимущественно в виде фотопсии (см. раздел 4.8), что должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или при работе с механизмами, в ситуациях при резком изменении интенсивности света, особенно при вождении автомобиля в ночное время.

4.8 Нежелательные реакции

а. Общая оценка безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении ивабрадина являются изменение световосприятия (фотопсия) (14,5%) и брадикардия (3,3%). Они дозозависимы и связаны с его механизмом действия.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

Следующие нежелательные эффекты наблюдались во время проведения клинических испытаний, были классифицированы по следующей частоте:

очень частые ($\geq 1/10$);

частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечастые ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

редкие ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);

очень редкие ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

Класс системы органов	Частота	Предпочитаемый термин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, как правило, в течение первого месяца лечения
		Головокружение, возможно связанное с брадикардией
	Нечасто *	Обморок, возможно связанный с брадикардией
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Изменение световосприятия (фотопсия)
	Часто	Нечеткость зрения
	Нечасто *	Диплопия
		Ухудшение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго

Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия
		АV блокада I степени (удлиненный интервал PQ на ЭКГ)
		Желудочковая экстрасистолия
		Фибрилляция предсердий
	Нечасто	Опущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия
	Очень редко	АV блокада II и III степени
		Синдром слабости синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Неконтролируемое АД
	Нечасто *	Гипотензия, возможно, связанная с брадикардией
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Тошнота
		Запор
		Диарея
		Боль в животе *
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто *	Ангioneвротический отек
		Кожная сыпь
	Редко *	Эритема
		Кожный зуд
		Крапивница
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные спазмы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в плазме крови
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Нечасто *	Астения, возможно связанная с брадикардией
		Повышенная утомляемость, возможно связанная с брадикардией
	Редко *	Недомогание, возможно связанное с брадикардией
Лабораторные и инструментальные исследования	Нечасто	
		Удлинение интервала QT на ЭКГ

* Частота рассчитана на основе спонтанных сообщений о побочных реакциях, полученных в ходе клинических испытаний.

Описание отдельных побочных реакций

Изменение световосприятия (фотопсия) отмечалось у 14,5 % пациентов и описывалось как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Фотопсию можно описать как ореол, разложение изображения (стробоскопические или калейдоскопические эффекты), цветные яркие огни или множественность изображения. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения. В основном, фотопсия появлялась в первые два месяца терапии с последующим повторением. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Фотопсия прекращалась на фоне продолжения тера-

пии (77,5 % случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1 % пациентов появление фотопсии явилось причиной отказа от терапии.

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

В исследовании фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3 % пациентов, принимавших ивабрадин, и у 3,8 % - принимавших плацебо. В совокупном анализе группы двойных слепых контролируемых исследований фаз II / III продолжительностью не менее 3 месяцев, включавших более 40 000 пациентов, фибрилляция предсердий наблюдалась у 4,86 % пациентов, принимавших ивабрадин, и у 4,08 % - в контрольной группе, что соответствует степени риска 1,26, 95 % ДИ [1,15 - 1,39].

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

При тяжелой брадикардии следует проводить симптоматическое лечение в условиях специализированных отделений стационара. В случае сочетания брадикардии с нарушением показателей гемодинамики симптоматическое лечение должно включать внутривенное введение бета-стимулирующих препаратов, например, изопrenalина. При необходимости может быть назначена временная электрокардиостимуляция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие средства для лечения заболеваний сердца. Код АТХ: C01EB17.

Механизм действия

Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I_f каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполяризацию синусового узла и регулирующего частоту сердечных сокращений (ЧСС). Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков. Ивабрадин также может взаимодействовать с I_h каналами сетчатки глаза, сходными с I_f каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки глаза на яркие световые стимулы. В провоцирующих условиях (резкое изменение яркости освещения) происходит частичное ингибирование ивабрадином I_h каналов, которое вызывает преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (фотопсия) (см. раздел 4.8).

Фармакодинамическое действие

Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина является дозозависимое снижение ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы ивабрадина проводился при постепенном увеличении дозы до 20 мг два раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато», когда не происходит нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы, что снижает риск развития тяжелой брадикардии (ЧСС менее 40 уд/мин) (см. раздел 4.8).

В рекомендуемых дозах снижение ЧСС составляет около 10 уд/мин в покое и при физической нагрузке. Это приводит к снижению нагрузки на миокард в связи с уменьшением потребности миокарда в кислороде. Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (отсутствие отрицательного инотропного действия) либо желудочковую реполяризацию:

- в электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердно-желудочковым или внутрижелудочковым путям, а также на скорректированный интервал QT;
- у пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) от 30 до 45 %) ивабрадин не оказывал негативного влияния на ФВЛЖ.

Клиническая эффективность и безопасность

Противоангинальное и противоишемическое действие ивабрадина изучалось в ходе пяти двойных слепых рандомизированных испытаний (три в сравнении с плацебо и по одному в сравнении с атенололом и амлодипином). Всего в этих испытаниях принимали участие 4 111 пациентов, страдающих стабильной стенокардией, 2 617 из них получали ивабрадин.

Ивабрадин в дозе 5 мг дважды в день показал эффективность, судя по параметрам проведенных тестов с физической нагрузкой, которая проявляется в течение 3-4 недель после начала лечения. Также подтвердилась эффективность дозы 7,5 мг при приеме два раза в день. В частности, в сравнительном исследовании с использованием препарата сравнения атенолол было установлено дополнительное преимущество перед дозой 5 мг два раза в день: при самой низкой активности препарата общая продолжительность физической нагрузки увеличивалась приблизительно на минуту после одного месяца приема дозы 5 мг два раза в день, последующее увеличение продолжительности почти на 25 секунд происходило после дополнительного трехмесячного периода с форсированным титрованием до 7,5 мг два раза в день. В ходе этого исследования противоангинальные и противоишемические преимущества ивабрадина подтвердились на пациентах в возрасте 65 лет и старше. Эффективность доз 5 мг и 7,5 мг два раза в сутки наблюдалась во время всех исследований с тестированием с физической нагрузкой (общая продолжительность нагрузки, время до наступления ограниченной стенокардии, время до наступления стенокардии и время до появления депрессии сегмента ST на мм). Эта эффективность сопровождалась снижением частоты приступов стенокардии приблизительно на 70%. При приеме ивабрадина два раза в день обеспечивается равномерная эффективность действия 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 день, было продемонстрировано его дополнительное действие на параметры теста переносимости физической нагрузки при минимальной активности препарата (через 12 часов после приема внутрь).

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 725 пациентов не было выявлено дополнительной эффективности ивабрадина по сравнению с амлодипином при самой низкой активности препарата (12 часов после перорального приема дозы), при этом дополнительная эффективность была показана при пиковой активности препарата (через 34 часа после перорального приема дозы).

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 1277 пациентов ивабрадин демонстрировал статистически значимую дополнительную эффективность в ответе на лечение (определяемую как снижение, по крайней мере, 3-х приступов стенокардии в неделю и/или увеличение времени депрессии ST сегмента на 1 мм, по крайней мере, на 60 с в течение тредмил-теста) на фоне приема амлодипина 5 мг/сут или нифедипина GITS 30 мг/сут (через 12 часов приема ивабрадина внутрь) после 6 недельного периода лечения ($OR=1,3$, 95 % ДИ (1,0 – 1,7) $p=0,012$). Ивабрадин не показал дополнительной эффективности на вторичные конечные точки ЕЕТ параметров в течение всего периода действия препарата, в то время как на пике (3-4 часа после приема ивабрадина внутрь) была продемонстрирована дополнительная эффективность.

В ходе исследований эффективности ивабрадин полностью сохранял свою эффективность в течение 3-4 месячных курсов лечения. Признаков развития фармакологической неэффективности во время лечения или синдрома отмены при внезапном прекращении лечения не наблюдалось. Противоангинальное и противоишемическое действие ивабрадина было вызвано дозозависимым снижением ЧСС и значимым уменьшением двойного произведения (частота сердечных сокращений, умноженная 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 частоты сердечных сокращений было показано у пациентов, которые получали ивабрадин в течение не менее года ($n = 713$). Влияния на метаболизм глюкозы или жиров не наблюдалось.

Противоангинальная и противоишемическая 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 коронарной болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка ($ФВЛЖ < 40\%$), получавших оптимальную исходную терапию, включавшую бета-блокаторы у 86,9% пациентов. Основным критерием эффективности было сочетание сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нового случая или усугубления сердечной недостаточности. Исследование не показало разницы в достижении первичного комбинированного критерия в группе ивабрадина и в группе плацебо (относительный риск ивабрадин/плацебо 1,00 при $p=0,945$).

При апостериорном анализе подгруппы пациентов с симптомами стенокардии при рандомизации ($n=1507$) не было получено сигналов по безопасности касательно сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда или сердечной недостаточности (ивабрадин 12,0% по сравнению с плацебо 15,5%, $p=0,05$).

Крупное исследование SIGNIFY было проведено с участием 19102 пациентов с болезнью коронарных артерий и без клинических проявлений сердечной недостаточности ($ФВЛЖ > 40\%$), получавших оптимальную базовую терапию. Терапевтическая схема с применением более чем утвержденного режима дозирования (начальная доза 7,5 мг дважды в день (5 мг дважды в день, если возраст >75 лет) и титрация до 10 мг дважды в день). Основным критерием эффективности была комбинация кардиоваскулярной смертности и нефатального инфаркта миокарда. Исследование не показало различий в первичной комбинированной конечной точке (PCE) в группе ивабрадина по сравнению с группой плацебо (относительный риск ивабрадин/плацебо 1,08, $p=0,197$). О брадикардии сообщалось у 17,994 пациентов в группе ивабрадина (у 2,1 % - в группе плацебо). 7,1% пациентов в исследовании получали верапамил, дилтиазем или сильные ингибиторы СУР 3Л4.

Небольшое статистически значимое увеличение PCE было обнаружено в заранее определенной подгруппе пациентов со стенокардией класса II или выше по CCS исходно ($n=12049$) (ежегодная частота 3,4% против 2,9%, относительный риск ивабрадин/плацебо 1,18, $p=0,018$),

но не в подгруппе общей стенокардии с классом > I (n=14286) (относительный риск ивабра-
 дин/плацебо 1,11, p=0,110).

Использование в исследовании дозы выше одобренной не полностью объясняет эти результа-
 ты.

Исследование SHIFT было большим мультицентровым, международным, рандомизированным
 двойным слепым плацебо контролируемым исследованием с участием 6505 взрослых пациен-
 тов со стабильной ХСН (в течение > 4 недель), с сердечной недостаточностью класса II-IV по
 классификации NYHA, со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ < 35%) и с
 частотой сердечных сокращений ≥ 70 ударов/мин.

Пациенты получали стандартное лечение, включая бета-блокаторы (89%), ингибиторы АПФ
 и/или ангиотензин II антагонисты (91%), диуретики (83%) и антиальдостероновые агенты
 (60%). В группе ивабрадина 67% пациентов получали лечение 7,5 мг дважды в день. Средняя
 последующая продолжительность лечения составляла 22,9 месяцев. Лечение ивабрадином ас-
 социровалось со снижением количества сердечных сокращений в среднем на 15 ударов/мин
 от базового значения 80 ударов/мин. Разница в сердечных сокращениях между ивабрадином и
 плацебо составила 10,8 уд/мин на 28 день, 9,8 уд/мин на 12 месяц и 8,3 уд/мин на 24 месяц.

Исследование продемонстрировало клинически и статистически значимое снижение риска на
 18% по отношению к первичной комбинированной точке сердечно-сосудистой смертности и
 госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности (относительный риск: 0,82,
 95% ДИ (0,75;0,90) - p<0,0001), что было очевидно после 3-х месяцев лечения от начала тера-
 пии. Снижение абсолютного риска составило 4,2%. Результат первичной конечной точки в
 основном был зависим от конечной точки сердечной недостаточности, госпитализации по по-
 воду ухудшения сердечной недостаточности (абсолютный риск снизился на 4,7%) и смертно-
 сти от сердечной недостаточности (абсолютный риск снизился на 1,1%).

Влияние лечения на первичную комбинированную конечную точку, её составляющие и
 вторичные конечные точки.

	Ивабрадин (N=3241) n (%)	Плацебо (N=3264) n (%)	Относительный риск (95% ДИ)	Значение p
Первичная комбинированная ко- нечная точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Составляющие комби- нации:				
- СС смертность	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- госпитализация из- за ухудшения СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Другие вторичные ко- нечные точки:				
- Все причины смерти	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 по СС причине	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Снижение в первичной точке наблюдалось одинаково, независимо от пола, NYHA класса, ишемической или неишемической этиологии сердечной недостаточности, наличия диабета или гипертензии в анамнезе.

В подгруппе пациентов с ЧСС >75 уд/мин (n=4150) наблюдалось большее снижение в первичной комбинированной точке на 24% (относительный риск: 0,76, 95 % ДИ [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$), и в других вторичных точках, включая смертность по всем причинам (относительный риск: 0,83, 95% ДИ [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$) и СС смерть (относительный риск: 0,83, 95% ДИ [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$). В этой подгруппе пациентов профиль безопасности ивабрадина был в соответствии с данным профилем в других популяциях.

Наблюдалось значительное улучшение по первичной комбинированной конечной точке во всех группах пациентов, получающих бета-блокаторы (относительный риск: 0,85, 95% ДИ [0,76; 0,94]), В подгруппе пациентов с ЧСС >75 уд/мин и на рекомендуемых целевых дозах бета-блокаторов не наблюдалось статистически значимой пользы на первичную конечную точку (относительный риск: 0,97, 95% ДИ [0,74; 1,28]) и на другие вторичные конечные точки, включая госпитализацию из-за ухудшения 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]).

Наблюдалось значительное улучшение класса NYHA в последнем значении, у 887 (28%) пациентов на ивабрадине было улучшение по сравнению с 776 (24%) пациентами, принимавших 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 (т.е. электроретинограмма, статическое и кинетическое зрительные поля, цветовосприятие, острота зрения). У пациентов, принимающих ивабрадин для лечения хронической стабильной стенокардии более 3 лет, ивабрадин не показал ретиальной токсичности.

Педиатрическая популяция

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование было проведено на 116 пациентах педиатрической популяции с хронической сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (из них 17 в возрасте 6-12 месяцев, 36 — 1-3 года и 63 — 3-18 лет) при оптимальном предварительном лечении. 74 пациента получали ивабрадин (соотношение 2:1). Начальная доза составляла 0,02 мг/кг два раза в день в возрастной подгруппе 6-12 месяцев, 0,05 мг/кг два раза в день в возрастной подгруппе 1-3 года и 3-18 лет менее 40 кг, а также 2,5 мг два раза в день в возрастной подгруппе 3-18 лет и > 40 кг. Доза была адаптирована в зависимости от терапевтического ответа с максимальными дозами 0,2 мг/кг два раза в день, 0,3 мг/кг два раза в день и 15 мг два раза в день, соответственно. В этом исследовании ивабрадин применяли перорально в жидкой лекарственной форме или таблетках два раза в день.

Отсутствие фармакокинетической разницы между двумя формами было показано в открытом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном с оценкой двух периодов у 24 взрослых здоровых добровольцев.

В течение периода титрования в срок от 2 до 8 недели 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 рисков: $E = 17,24$; ДИ 95% ДИ [5,91; 50,30]).

Средние дозы ивабрадина, позволяющие достичь урежения сердечного ритма на 20%, составили $0,13 \pm 0,04$ мг/кг два раза в день, $0,10 \pm 0,04$ мг/кг два раза в день и $4,1 \pm 2,2$ мг два раза в день для возрастных субпопуляций 1-3 года, 3-18 лет с массой тела менее 40 кг, 3-18 лет и с массой тела > 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 класса NYHA у 37,7% пациентов в группе ивабрадина по сравнению с 25,094 пациентов в группе плацебо. Различия не были статистически значимыми.

Профиль безопасности в течение одного года наблюдения был аналогичен описанному у взрослых пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

Долгосрочные эффекты 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 были изучены.

Европейское Медицинское Агентство отклонило обязательную подачу результатов исследований эталонного препарата, содержащего ивабрадин, при лечении стенокардии во всех субпопуляциях педиатрических популяций.

Европейское Медицинское Агентство отклонило обязательную подачу результатов исследований эталонного препарата, содержащего ивабрадин, при лечении хронической сердечной недостаточности у детей в возрасте от 0 до 6 месяцев.

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, не демонстрирующим биологического преобразования в исследованиях *in vivo*. N-десметилированное производное ивабрадина является основным активным метаболитом.

Всасывание и биодоступность

Ивабрадин быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь с достижением максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови приблизительно через 1 час. Абсолютная биодоступность таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет около 40 % и обусловлена эффектом «первичного прохождения» через печень.

Прием пищи увеличивает время абсорбции ивабрадина приблизительно на 1 час и повышает концентрацию в плазме крови с 20 до 30 %. Рекомендуется принимать таблетки во время приема пищи с целью понижения вариабельности концентрации (см. раздел 4.2).

Распределение

Ивабрадин связывается с белками плазмы крови приблизительно на 70 %, объем распределения у пациентов в равновесном состоянии составляет около 100 л. C_{max} ивабрадина в плазме крови после длительного применения внутрь дозы 5 мг два раза в сутки составляет 22 нг/мл (коэффициент вариации (КВ) = 9 %). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (КВ = 38 %).

Метаболизм

Ивабрадин в значительной степени подвергается метаболизму в печени и кишечнике путем окисления с помощью только цитохрома P450 3A4 (изофермента CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982) с концентрацией около 40 % по отношению к концентрации исходного вещества. Метаболизм данного активного метаболита также происходит при участии изофермента CYP3A4. Ивабрадин имеет низкую степень сродства к изоферменту CYP3A4, не демонстрирует клинически значимой индукции или ингибирования изофермента CYP3A4, поэтому изменение метаболизма или концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови под действием ивабрадина является маловероятным. Наоборот, сильные ингибиторы и индукторы цитохрома P450 могут значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. раздел 4.5).

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ивабрадина составляет, в среднем, 2 часа (70 – 75 % по отношению к площади под кривой «концентрация/время» (AUC) в плазме крови), эффективный $T_{1/2}$ —

11 часов. Общий клиренс составляет около 400 мл/мин, почечный клиренс около 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит в одинаковой степени через кишечник и почками. Около 4 % принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде почками.

Линейность/нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Нарушение функции почек

Изменение кинетики ивабрадина у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 15 - 60 мл/мин) минимально, так как лишь около 20 % ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC ивабрадина и его метаболита на 20 % больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7 - 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) ограничены и не позволяют сделать вывод об особенностях фармакокинетики ивабрадина у данной группы пациентов, а у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.3).

Дети

Фармакокинетический профиль ивабрадина у детей с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 6 мес – 18 лет такой же как у взрослых, когда схема титрования основывается на возрасте и весе.

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

Анализ взаимосвязи фармакодинамических и фармакокинетических параметров (ФД/ФК) показал уменьшение ЧСС имеет прямую пропорциональную зависимость от увеличения в плазме крови концентраций ивабрадина и активного метаболита S 18982 при приеме в дозах 15 - 20 мг два раза в сутки. При более высоких дозах препарата урежение сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению эффекта «плато». Высокие концентрации ивабрадина в плазме крови, которые можно достичь при одновременном применении ивабрадина с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск снижается при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.3, 4.4 и 4.5). Взаимосвязь параметров ФД/ФК ивабрадина у педиатрических пациентов в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с хронической сердечной недостаточностью похожа на взаимосвязь параметров ФД/ФК, описанных у взрослых.

5.3 Данные доклинической безопасности

Согласно доклиническим данным, основанным на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, потенциала генотоксичности и канцерогенности, специфический риск для человека отсутствует. Исследования токсичности в отношении репродуктивной системы не выявили влияния 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.

Когда собаки получали ивабрадин (в дозах 2,7 или 24 мг/кг/день) в течение одного года, у них наблюдались обратимые изменения функции сетчатки, которые, однако, не сопровождались нарушениями зрительных структур. Эти данные совпадают с фармакологическим эффектом ивабрадина, что связано с его взаимодействием с гиперполяризованными токами I_h в сетчатке, которые по своим характеристикам во многом сходны с током водителя сердечного ритма I_f .

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

Оценка риска для окружающей среды

Оценка риска ивабрадина для окружающей среды проводилась в соответствии с Европейскими руководящими указаниями.

Результаты этих оценок говорят об отсутствии риска ивабрадина для окружающей среды и о том, что ивабрадин не представляет собой угрозы для окружающей среды.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, Опадрай оранжевый (Opadry Orange) 03H32599 (готовая к применению смесь, состоящая из гипромеллозы, титана диоксида (E171), талька, пропиленгликоля, железа оксида желтого (E172), железа оксида красного (E172)).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере (ПВХ/ПЭ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 2 или 4 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

НД РБ

9058 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7. **ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

«КРКА, д.д., Ново место», Шмарьепка цеста 6, 8501, Ново место, Словения