

Склад

действующее вещество: ivabradine;

1 таблетка содержит 7,5 мг ивабрадина, что соответствует 8,085 мг ивабрадина гидрохлорида;

другие составляющие: лактозы моногидрат, магния стеарат, крахмал кукурузный, мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный безводный;

пленочная оболочка: глицерин, гипромелоза, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172), макрогол 6000, стеарат магния, титана диоксид (E 171).

Лікарська форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

Кораксан® 7,5 мг: таблетка треугольной формы, покрытая пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с тиснением «7.5» с одной стороны и «» – с другой.

Фармакотерапевтична група

Кардиологические средства. Прочие кардиологические средства. Код АТХ C01E B17.

Фармакодинаміка

Механизм деяния

Ивабрадин – это вещество, исключительно снижающее частоту сердечных сокращений (ЧСС), действуя на водителя ритма сердца путем селективного и специфического ингибирования If-потока, контролирующего спонтанную диастолическую деполяризацию на уровне синусового узла, регулируя ЧСС. Ивабрадин действует исключительно на синусовый узел и не влияет на внутрисердечную, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость, сократимость миокарда и реполяризацию желудочков.

Ивабрадин также может взаимодействовать с Ih-потоком сетчатки глаза, которые схожи по структуре с If-потоком синусового узла сердца. Это лежит в основе развития временного возбуждения световосприятия вследствие

уменьшения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. При появлении триггерных обстоятельств (внезапное изменение освещения) частичное ингибирование ивабрадином I_h-потока может привести к неожиданному возникновению у пациентов зрительных феноменов. Зрительные феномены (фосфены) описывают как временное повышение яркости на ограниченном участке поля зрения (см. «Побочные реакции»).

Фармакодинамические эффекты

Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина является выборочное дозозависимое снижение ЧСС. Анализ уменьшения ЧСС при применении ивабрадина в дозах < 20 мг дважды в сутки показал тенденцию к эффекту плато, что снижает риск возникновения тяжелой брадикардии < 40 уд./мин (см. раздел «Побочные реакции»).

При применении ивабрадина в рекомендованных терапевтических дозах (5-7,5 мг два раза в сутки) ЧСС снижается примерно на 10 уд./мин в состоянии покоя и при нагрузке. Это уменьшает работу сердца и потребление кислорода миокардом. Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократимость миокарда (негативный инотропный эффект отсутствует) и реполяризацию желудочков:

- в клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не влиял на атриовентрикулярную или интравентрикулярную проводимость или на корректируемый интервал QT;
- у пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] составляет 30-45%) ивабрадин не оказывал какого-либо негативного влияния на показатели ФВЛЖ.

Клиническая эффективность и безопасность.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина была доказана в ходе пяти двойно слепых рандомизированных исследований (в трех – сравнивали с плацебо и по одному – с атенололом и амлодипином). В этих исследованиях участвовало 4111 пациентов с хронической стабильной стенокардией, 2617 из которых принимали ивабрадин.

Ивабрадин в дозе 5 мг дважды в сутки доказал свою эффективность по показателям тестов с физической нагрузкой в течение 3-4 недель лечения. Дополнительные преимущества увеличения дозы ивабрадина до 7,5 мг дважды в сутки были доказаны в ходе контролируемого сравнительного исследования с атенололом: продолжительность теста с физической нагрузкой в междозовый период увеличилась на 1 минуту после месяца лечения ивабрадином в дозе 5 мг

дважды в сутки; через три месяца после повышения дозы до 7,5 мг дважды в сутки наблюдалось дальнейшее увеличение продолжительности нагрузки почти на 25 с. В ходе этого исследования антиангинальные и антиишемические свойства ивабрадина были подтверждены у пациентов старше 65 лет. Эффективность ивабрадина в дозах 5 и 7,5 мг дважды в сутки была постоянной во всех исследованиях по показателям тестов с физической нагрузкой (общая продолжительность нагрузки, время до возникновения лимитирующей стенокардии, время развития приступа стенокардии, время развития депрессии сегмента ST на 1 мм) и сопровождалась уменьшением количества приступов стенокардии примерно на 70%. Режим дозирования ивабрадина дважды в сутки обеспечивал стабильное эффективное действие в течение 24 часов.

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 889 пациентов ивабрадин, который назначался дополнительно к атенололу в дозе 50 мг/сут, показал дополнительную эффективность всех показателей тестов с физической нагрузкой в междозовый период (через 12 часов после приема).

Исследования показали, что эффективность ивабрадина полностью сохраняется в течение 3-4 месяцев лечения. В ходе этих исследований не наблюдалось случаев фармакологической толерантности (потери эффективности) или эффекта «отмены» после внезапного прекращения лечения. Антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина были связаны с дозозависимым уменьшением ЧСС и достоверным снижением двойного произведения (ПД), что отражает потребность миокарда в кислороде, покое и во время физической нагрузки ($\text{ПД} = \text{ЧСС} \times \text{систолическое артериальное давление [САТ]}$). Влияние ивабрадина на АД (АД) и резистентность периферических сосудов было минимальным и не имело клинического значения.

Исследование продолжительностью 1 год с участием 713 пациентов подтвердило стойкий эффект ивабрадина по снижению ЧСС и продемонстрировало отсутствие влияния ивабрадина на метаболизм глюкозы и липидов.

У больных сахарным диабетом ($n = 457$) была подтверждена антиишемическая и антиангинальная эффективность и безопасность применения ивабрадина.

В широкомасштабном исследовании BEAUTIFUL по изучению заболеваемости и смертности с участием 10 917 человек с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} < 40 \%$) ивабрадин назначался на фоне оптимальной базисной терапии (86,9 % пациентов). Основным критерием эффективности (первичная комбинированная конечная точка) являлось общее количество случаев кардиоваскулярной смерти, госпитализаций вследствие инфаркта миокарда (ИМ), а также по поводу возникновения или ухудшения сердечной недостаточности (СН). Исследование показало отсутствие

достоверной разницы в снижении первичной комбинированной конечной точки между группами ивабрадина и плацебо как в общей популяции (относительный риск [BP] 1,00; $p = 0,94$), так и при анализе данных подгруппы пациентов с ЧСС ≥ 70 уд./мин (BP 0,91; $p = 0,17$). Однако в группе больных с ЧСС ≥ 70 уд./мин, принимавших ивабрадин, частота госпитализаций в связи с летальным и нелетальным ИМ уменьшилась на 36% ($p = 0,001$), а реваскуляризации коронарных сосудов – на 30% ($p = 0,016$).

Субанализ данных в подгруппе пациентов с симптомной стенокардией ($n=1507$) показал, что первичная конечная точка снизилась на 24% в группе ивабрадина ($p=0,05$). Это преимущество было обусловлено в основном значительным уменьшением частоты госпитализаций в результате ИМ (42%; $p = 0,021$). Снижение частоты госпитализаций в связи с летальным и нелетальным ИМ было еще более существенным (73%; $p = 0,002$) в группе пациентов с лимитирующей стенокардией и ЧСС ≥ 70 уд./мин.

В широкомасштабном исследовании SIGNIFY по изучению заболеваемости и смертности с участием 19102 пациентов с ишемической болезнью сердца без клинических признаков сердечной недостаточности (ФВЛП $> 40\%$) ивабрадин назначался на фоне оптимальной базисной терапии. В данном исследовании применялась терапевтическая схема с более высокой дозировкой, чем утвержденная (начальная доза – 7,5 мг дважды в сутки [5 мг дважды в сутки для пациентов старше 75 лет] и титрация дозы до 10 мг дважды в сутки). Основным критерием эффективности была комбинированная первичная конечная точка, состоявшая из общего количества случаев сердечно-сосудистой смерти или нелетального инфаркта миокарда. Исследование не выявило разницы по частоте возникновения комбинированной первичной конечной точки между группами ивабрадина и плацебо (BP 1,08; $p=0,197$). Брадикардия наблюдалась у 17,9% пациентов группы ивабрадина (2,1% в группе плацебо). В ходе исследования 7,1% пациентов получали верапамил, дилтиазем или ингибиторы СYP3A4 сильного действия.

Незначительное статистически достоверное увеличение частоты возникновения комбинированной первичной конечной точки наблюдалось в предварительно определенной подгруппе пациентов со стенокардией II класса или выше по классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний (CCS) ($n = 12\,049$) (3,4 % случаев в год против 2,9%, BP 1,18; $p = 0,018$); но в подгруппе общей популяции пациентов со стенокардией класса CCS $\geq$ I такого эффекта обнаружено не было ($n = 14\,286$) (BP 1,11; $p = 0,110$).

Использование в исследовании выше утвержденной дозы частично объясняет полученные результаты.

SHIFT – многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование заболеваемости и смертности, которое включало 6505 взрослых пациентов со стабильной хронической СН (ХСН) и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ $\leq 35\%$). В исследовании принимали участие больные с систолической ХСН II-IV функциональных классов (по классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов [NYHA]) продолжительностью 4 недель и ЧСС 70 уд./мин в состоянии покоя.

Пациенты получали стандартную терапию, включая применение β -блокаторов (89%), ингибиторов АПФ и/или антагонистов ангиотензина II (91%), диуретиков (83%) и антагонистов альдостерона (60%). В группе ивабрадина 67% пациентов получали лекарственное средство в дозе 7,5 мг дважды в сутки. Медиана наблюдения – 22,9 месяца. Лечение ивабрадином ассоциировалось со снижением ЧСС в среднем на 15 уд/мин по сравнению с исходным значением 80 уд/мин. Разница в ЧСС между группами ивабрадина и плацебо составляла 10,8 уд./мин после 28 дней приема, 9,1 уд./мин – 12 месяцев и 8,3 уд./мин – 24 месяцев.

Это исследование продемонстрировало клинически и статистически достоверное снижение частоты возникновения комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий и госпитализация по поводу ухудшения СН) на 18% (ВР 0,82, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,75–0,90; $p < 0,0001$). Абсолютное уменьшение ВР составило 4,2%. Эффект от лечения ивабрадином был очевиден уже в первые 3 месяца терапии. Результаты комбинированной первичной конечной точки главным образом были обусловлены конечными точками СН, госпитализации по поводу ухудшения СН (абсолютное уменьшение ВР – 4,7%) и смертей от СН (абсолютное уменьшение ВР – 1,1%).

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

	Ивабрадин (N=3241) n (%)	Плацебо (N=3264) n (%)	ВР (95 % ДИ)	р- значение
Комбинированная первичная конечная точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 (0,75–0,90)	<0,0001

Компоненты первичной конечной точки:				
• смерть в результате сердечно- сосудистых событий;	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 (0,80–1,03)	0,128
• госпитализация по поводу ухудшения СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 (0,66–0,83)	<0,0001
Другие вторичные конечные точки:				
• смерть по какой-либо причине;	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 (0,80–1,02)	0,092
• смерть, вызванная СН;	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 (0,58–0,94)	0,014
• госпитализации по какой-либо причине;	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 (0,82–0,96)	0,003
• госпитализации по поводу сердечно- сосудистого заболевания	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 (0,78–0,92)	0,0002

Уменьшение частоты возникновения комбинированной первичной конечной точки наблюдалось независимо от пола, класса NYHA, ишемической или неишемической этиологии СН и сопутствующего заболевания (сахарного диабета или артериальной гипертензии) в анамнезе пациента.

В подгруппе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд/мин ($n = 4150$) наблюдалось значительное снижение частоты возникновения первичной конечной точки на 24 % (ВР 0,76, 95 % ДИ 0,68-0,85; $p < 0,0001$) и других вторичных конечных точек, включая

смерть по какой-либо причине (ВР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,96; $p < 0,0109$) и смерть в результате сердечно-сосудистых событий (ВР 0,83, 95 % ДИ 0,71–0,97; $p < 0,0166$). Профиль безопасности ивабрадина в этой подгруппе пациентов соответствует таковому в общей популяции.

Это исследование продемонстрировало достоверное снижение частоты возникновения комбинированной первичной конечной точки в общей группе пациентов, получавших терапию β -блокаторами (ВР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,94). В подгруппе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд./мин, принимавших β -блокаторы в рекомендованных дозах, не было выявлено статистически достоверного воздействия на комбинированную первичную конечную точку (ВР 0,97, 95% ДИ 0,74–1,28) и другие вторичные конечные точки, включая госпитализацию по поводу ухудшения СН (ВР 0,79, 95% ДИ 0,56–1,10) или смерть от СН (ВР 0,69, 95% ДИ 0,31–1,53).

У 887 (28%) больных группы ивабрадина отмечалось достоверное улучшение функционального класса (по классификации NYHA) по сравнению с 776 (24%) пациентами группы плацебо ($p = 0,001$).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 97 пациентов данные, полученные во время специальных офтальмологических исследований, целью которых была документальная фиксация функции систем колбочек и палочек и восходящего визуального пути (с помощью анализа электроретинограммы, статических и кинетических зрительных полей, цветного зрения,), у пациентов, применявших ивабрадин для лечения хронической стабильной стенокардии в течение 3 лет, не подтвердили какой-либо ретинальной токсичности.

Фармакокінетика

В физиологических условиях ивабрадин быстро высвобождается и обладает высокой растворимостью в воде (> 10 мг/мл). Ивабрадин является S-энантиомером, не показавшим биоконверсии *in vivo*. Основным активным метаболитом ивабрадина является N-десметилированный дериват.

Абсорбция и биодоступность. После приема внутрь ивабрадин быстро и почти полностью всасывается. При применении натошак максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1 час. Абсолютная биодоступность ивабрадина составляет почти 40%, что обусловлено эффектом первого прохождения через пищеварительный тракт и печень. Прием препарата одновременно с пищей замедляет абсорбцию примерно на 1 ч и повышает концентрацию в плазме на 20–30%. Чтобы избежать интраиндивидуальных

колебаний концентрации ивабрадина в плазме крови, препарат рекомендуется принимать во время еды (см. «Способ применения и дозы»).

Распределение. Приблизительно 70% ивабрадина связывается с протеинами плазмы крови. Объем распределения в стадии стабильного равновесия составляет около 100 л. При длительном применении рекомендуемой начальной дозы 5 мг дважды в сутки C_{max} в плазме крови составляет примерно 22 нг/мл ($CV = 29\%$). Средняя концентрация в плазме крови в стадии стабильной концентрации равна 10 нг/мл ($CV = 38\%$).

Биотрансформация. Ивабрадин экстенсивно метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления системой цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Основным активным метаболитом ивабрадина является его N-десметилированный дериват (S18982), концентрация которого составляет 40% концентрации ивабрадина гидрохлорида. Основным активным метаболитом также метаболизируется системой цитохрома CYP3A4. Ивабрадин имеет низкое сродство с CYP3A4, не активирует и не ингибирует его, а, следовательно, не будет изменять метаболизм CYP3A4 или его концентрацию в плазме крови. Однако ингибиторы и стимуляторы CYP3A4 могут в значительной степени влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вывод. Основным периодом полувыведения ивабрадина составляет 2 часа (70-75% показателя площади под кривой на графике зависимости концентрации препарата в крови от времени наблюдения [AUC]), эффективный период полувыведения - 11 часов. Общий клиренс ивабрадина - 400 мл/мин, а почечный клиренс ивабрадина - 70 мл/мин. Экскреция метаболитов происходит в равной степени с мочой и калом. Приблизительно 4% активного вещества выводятся с мочой в неизмененном виде.

Линейность/нелинейность. Кинетика ивабрадина для доз 0,5-24 мг является линейной.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (от 65-75 лет): фармакокинетические параметры (AUC и C_{max}) у больных данной возрастной группы не отличаются от фармакокинетических параметров в общей популяции пациентов.

Почечная недостаточность: влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) на кинетику ивабрадина является минимальным, учитывая небольшую долю почечного клиренса (около 20%) от общего клиренса ивабрадина и его основного метаболита S18. дозы»).

Печеночная недостаточность: у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести не связана AUC ивабрадина и основного активного метаболита на 20% выше, чем у больных с нормальной функцией печени. Количество данных о фармакокинетике ивабрадина у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью недостаточно; в отношении больных с тяжелой печеночной недостаточностью эти данные отсутствуют (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Соотношение фармакокинетики/фармадинамика. Анализ соотношения фармакокинетики и фармадинамики показал линейную зависимость уменьшения ЧСС от увеличения концентрации ивабрадина и его активного метаболита в плазме крови для доз 15-20 мг дважды в сутки. При применении больших доз снижение ЧСС становится непропорциональным концентрации ивабрадина в плазме и имеет тенденцию достигать плато. Высокая концентрация ивабрадина в плазме может быть обусловлена применением ивабрадина в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4, что может привести к значительному уменьшению ЧСС, однако риск снижается при применении ивабрадина в комбинации с ингибиторами CYP3A4 умеренной силы (см. разделы и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий").

Показания

Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии.

Кораксан показан для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца, нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 70 уд./мин. Препарат следует назначать:

- пациентам с противопоказаниями или ограничениями к применению β -адреноблокаторов;
- в комбинации с β -адреноблокаторами пациентам, состояние которых недостаточно контролируемо при применении оптимальной дозы β -адреноблокаторов.

Лечение хронической сердечной недостаточности.

Снижение риска развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности) у взрослых пациентов с симптомной хронической сердечной недостаточностью, синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 70 уд./мин.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам.
- ЧСС в состоянии покоя < 70 уд./мин до начала лечения.
- 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.
- Наличие у пациента искусственного водителя ритма (ЧСС контролируется исключительно с помощью искусственного водителя ритма).
- Нестабильная стенокардия.
- AV-блокада III степени.
- Комбинация с ингибиторами P450 3A4 сильного действия: противогрибковые препараты – производные азола (кетоконазол, итраконазол), макролидные антибиотики (кларитромицин, эритромицин для перорального применения, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЛ-профиназ и Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).
- Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, относящимся к ингибиторам CYP3A4 умеренного действия, имеющим свойства снижать ЧСС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Беременность, период кормления грудью и женщины репродуктивного возраста, не применяющие соответствующие средства контрацепции (см. Применение в период беременности или кормления грудью).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакодинамические взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

Препараты, удлиняющие интервал QT:

- Кардиоваскулярные: хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон.
- Некардиоваскулярные: пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлоквин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин внутривенный.

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и кардиоваскулярных и некардиоваскулярных препаратов, удлиняющих интервал QT, поскольку уменьшение ЧСС может усилить пролонгацию интервала QT. При необходимости такой комбинации следует обеспечить тщательный мониторинг сердечной деятельности (см. раздел «Особенности применения»).

Комбинации, требующие оговорок при применении

Салуретики (тиазидные и петлевые). Гипокалиемия может повышать риск развития аритмии. Ивабрадин может вызвать возникновение брадикардии, комбинация которой с гипокалиемией может спровоцировать аритмию тяжелой степени, особенно у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, как врожденного, так и вызванного лекарственными средствами.

Фармакокинетические взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Ивабрадин метаболизируется только с помощью цитохрома CYP3A4 и является очень слабым ингибитором этого цитохрома. Было подтверждено, что ивабрадин не влияет на метаболизм и концентрацию в плазме крови других производных CYP3A4 (слабых, умеренных и сильных). Ингибиторы и стимуляторы CYP3A4 подвержены взаимодействию с ивабрадином, что имеет клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетику.

Исследования, в которых изучалось взаимодействие препаратов, подтвердили, что ингибиторы CYP3A4 повышают концентрацию ивабрадина в плазме крови, в то время как индукторы CYP3A4 снижают ее. Увеличение концентрации ивабрадина в плазме крови может повысить риск развития чрезмерной брадикардии (см. «Особенности применения»).

Противопоказаны комбинации

Противопоказано одновременное применение ивабрадина и таких сильных ингибиторов CYP3A4, как противогрибковые препараты, относящиеся к производным азола (кетоконазол, итраконазол), макролидные антибиотики (кларитромицин, эритромицин для перорального применения, джозамицин, телитромицин, телитромицин нефазодон (см. раздел «Противопоказания»). Такие сильные ингибиторы CYP3A4, как кетоконазол (200 мг/сут) и джозамицин (по 1 г дважды в сутки) повышают среднюю концентрацию ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

Ингибиторы CYP3A4 умеренного действия. Специальные исследования с участием здоровых добровольцев и пациентов показали, что комбинация ивабрадина с препаратами, снижающими ЧСС, такими как дилтиазем и верапамил, приводит к повышению концентрации ивабрадина (в 2-3 раза по

показателю AUC) и дополнительному снижению ЧСС на 5 уд./ мин. Одновременное применение ивабрадина и этих лекарственных средств противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Нерекомендуемые комбинации

Грейпфрутовый сок. Одновременный прием грейпфрутового сока и ивабрадина вдвое увеличивает концентрацию последнего в плазме крови. Поэтому следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Комбинации, требующие оговорок при применении

Другие ингибиторы CYP3A4 умеренного действия (например, флуконазол). Одновременное применение с ивабрадином можно начать с дозы 2,5 мг два раза в сутки, если ЧСС в покое > 70 уд./мин. Необходимо проводить мониторинг ЧСС.

Стимуляторы CYP3A4 – рифампицин, барбитураты, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*). Одновременное применение этих препаратов с ивабрадином может привести к уменьшению концентрации последнего и его эффективности, в результате чего потребуются корректировать дозу ивабрадина. При одновременном применении ивабрадина в дозе 10 мг дважды в сутки и зверобоя концентрация ивабрадина снижается вдвое. Поэтому следует избегать применения зверобоя во время лечения ивабрадином.

Остальные комбинации

Специальные исследования, в которых изучали взаимодействия препаратов, показали отсутствие клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику ивабрадина таких лекарственных средств: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол), силденафил, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазиды, лацидипин), дигоксин и варфарин. Исследования также доказали, что ивабрадин не оказывает какого-либо клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина и варфарина, а также на фармакодинамику аспирина.

Клинические исследования III фазы подтвердили возможность применять ивабрадин с ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензина II, β -блокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и длительного действия, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторами другими антитромботическими препаратами.

Особливості застосування

Особые оговорки

Недостаточное благотворное влияние на клинические последствия заболевания у пациентов с симптоматической хронической стабильной стенокардией. Ивабрадин показан только для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии, поскольку лечение ивабрадином не продемонстрировало благоприятного влияния на снижение риска развития сердечно-сосудистых событий (таких как инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых событий) (см. раздел Фармакодинамика).

Измерение ЧСС. Учитывая возможность существенного колебания ЧСС, при определении ЧСС в покое перед началом лечения и в случае необходимости проведения титрации дозы у пациентов, принимающих ивабрадин, следует проводить серийные измерения ЧСС, ЭКГ или круглосуточный амбулаторный мониторинг. Это также касается пациентов с низким уровнем ЧСС, особенно если ЧСС снижается до < 50 уд./мин или после уменьшения дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Аритмии. Ивабрадин не предназначен для профилактики и лечения аритмий. Если во время терапии ивабрадином у пациента возникает тахиаритмия (вентрикулярная или суправентрикулярная), прием ивабрадина уже не является целесообразным. Поэтому ивабрадин не рекомендуется применять пациентам с фибрилляцией предсердий и другими видами аритмий, которые влияют на функцию синусового узла.

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышается риск развития фибрилляции предсердий (см. «Побочные реакции»). Фибрилляция предсердий возникает чаще у пациентов, одновременно применяющих амиодарон или сильнодействующие антиаритмические лекарственные средства I класса. Во время лечения ивабрадином рекомендуется регулярный клинический контроль состояния пациентов с целью своевременной диагностики развития мерцательной аритмии (пароксизмальной или персистирующей) с проведением ЭКГ-мониторинга, если это клинически обосновано (ухудшение симптомов стенокардии, palpitations, нерегулярный пульс). Пациенты должны быть предупреждены о признаках и симптомах фибрилляции предсердий и проинформированы о необходимости сообщать врачу об их возникновении. Если во время лечения возникает фибрилляция предсердий, следует тщательно взвесить целесообразность продолжения терапии ивабрадином с учетом соотношения польза/риск.

Пациенты с ХСН, нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса) и желудочковой десинхронизацией должны находиться под наблюдением.

Пациенты с АВ блокадой II степени. Таким пациентам ивабрадин не рекомендован.

Пациенты с низкой ЧСС. Не следует назначать ивабрадин пациентам, у которых ЧСС в покое до начала лечения составляет < 70 уд./мин (см.

«Противопоказания»). Если во время терапии ЧСС в покое снижается до < 50 уд./мин или пациент ощущает симптомы, являющиеся проявлениями брадикардии (головокружение, слабость, артериальная гипотензия), дозу необходимо постепенно снизить или прекратить прием препарата, если ЧСС остается < 50 уд./мин или симптомы брадикардии продолжаются (см. Способ применения и дозы).

Комбинация с блокаторами кальциевых каналов. Применять ивабрадин вместе с блокаторами кальциевых каналов, уменьшающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Сообщений об опасности применения ивабрадина с нитратами короткого и длительного действия, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (амлодипин) не поступало. Дополнительная эффективность ивабрадина в комбинации с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов не исследовалась (см. раздел Фармакодинамика).

Хроническая сердечная недостаточность. При принятии решения о начале терапии ивабрадином при СН необходимо оценить состояние пациента. Лечение возможно только при условии, если СН стабильна. Больным ХСН IV функционального класса (по классификации NYHA) ивабрадин следует применять с осторожностью из-за ограниченного количества данных по популяции.

Инсульт. Ивабрадин не рекомендуется назначать больным сразу после перенесенного инсульта, так как исследования с участием такой группы пациентов не проводились.

Зрительная функция. Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. Нет доказательств токсического воздействия длительного лечения ивабрадином на сетчатку (см. раздел «Фармакодинамика»). При возникновении какого-либо непредсказуемого нарушения зрительной функции лечение необходимо прекратить. С осторожностью следует назначать ивабрадин пациентам с пигментным ретинитом.

Меры предосторожности при применении

Пациенты с артериальной гипотензией. Из-за отсутствия достаточного количества данных о применении ивабрадина пациентами с артериальной гипотензией легкой и умеренной степени тяжести таким больным следует применять с осторожностью. Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой артериальной гипотензией (АД < 90/50 мм рт. ст.) (см. раздел «Противопоказания»).

Фибрилляция предсердий. Кардиоаритмия. Доказательств риска возникновения тяжелой брадикардии при восстановлении синусового ритма при проведении фармакологической кардиоверсии у пациентов, лечившихся ивабрадином, нет. Однако в связи с отсутствием достаточного количества данных проводить DC-кардиоверсию (которая не является неотложной) рекомендуется не ранее чем через 24 часа после последнего приема ивабрадина.

Пациенты, которые имеют пролонгированный интервал QT врожденного генеза или принимают удлиняющие интервал QT препараты. Таким больным следует избегать применения ивабрадина (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). При необходимости назначения ивабрадина вышеупомянутым пациентам рекомендуется тщательный кардиологический мониторинг. Уменьшение ЧСС вследствие применения ивабрадина может усилить удлинение интервала QT, ассоциирующегося с возникновением аритмий тяжелой степени, особенно пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с артериальной гипертензией, требующие изменений в лечении. В ходе исследования SHIFT у пациентов, применявших ивабрадин, наблюдалось больше эпизодов повышения АД (7,1%) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (6,1%). Эти эпизоды чаще возникали вскоре после изменений в лечении гипертензии, были временными и не влияли на терапевтический эффект ивабрадина. При применении изменений в терапии пациентов с ХСН при применении ивабрадина АД следует контролировать через определенные промежутки времени (см. раздел «Побочные реакции»).

Вспомогательные вещества. В состав препарата входит лактоза, поэтому пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, мальабсорбционным синдромом глюкозы и галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа не следует его применять.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

В ходе целевого исследования с участием здоровых добровольцев было доказано, что ивабрадин не влияет на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами. Однако в послерегистрационный период сообщалось о случаях нарушения способности управлять автомобилем из-за зрительных симптомов. Применение ивабрадина может повлечь за собой временное возникновение зрительных феноменов, в основном в виде фосфенов, которые обычно появляются вследствие внезапного изменения интенсивности света. Это необходимо учитывать при управлении автомобилем, особенно ночью, и работе с другими механизмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Женщины репродуктивного возраста. Во время лечения женщинам репродуктивного возраста следует применять соответствующие средства контрацепции.

Беременность. Данные по применению ивабрадина беременными женщинами отсутствуют или ограничены. Исследования на животных выявили токсическое влияние ивабрадина на репродуктивную функцию, а также наличие эмбриотоксического и тератогенного действия. Потенциальный риск для людей неизвестен. Поэтому применение ивабрадина во время беременности противопоказано.

Кормление грудью. Исследования на животных продемонстрировали, что ивабрадин проникает в грудное молоко. Поэтому применение ивабрадина во время кормления грудью противопоказано.

Женщинам, нуждающимся в лечении ивабрадином, следует прекратить кормление грудью и выбрать другой способ кормления ребенка.

Фертильность. В ходе исследований на крысах влияния ивабрадина на фертильность самок и самцов обнаружено не было.

Спосіб застосування та дози

Кораксан назначают взрослым.

Таблетки принимают перорально два раза в сутки: утром и вечером во время еды.

Таблетку препарата Кораксан 5 мг можно разделить на уровне дозы.

Таблетка препарата Кораксан 7,5 мг не подлежит разделению.

Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии.

Решение о начале лечения или проведении титрации дозировки рекомендуется принимать при наличии результатов серийных измерений ЧСС, ЭКГ или круглосуточного амбулаторного мониторинга.

У пациентов до 75 лет начальная доза ивабрадина не должна превышать 5 мг дважды в сутки. Если у пациентов, принимающих ивабрадин по 2,5 или 5 мг дважды в сутки, после 3–4 нед лечения продолжают симптомы стабильной стенокардии, дозу ивабрадина можно увеличить до следующей, при хорошей переносимости начальной дозы и если ЧСС в состоянии покоя остается на уровне > 60 уд./мин. Поддерживающая доза не должна превышать 7,5 мг 2 раза в сутки.

В случае отсутствия улучшения симптомов стенокардии в течение 3 месяцев после начала лечения прием ивабрадина следует прекратить.

Кроме того, следует рассматривать возможность прекращения терапии в случае, если ответ на симптоматическое лечение незначителен и отсутствует клинически значимое снижение ЧСС в состоянии покоя в течение 3 месяцев лечения.

Если во время лечения ЧСС снижается до < 50 уд./мин в состоянии покоя или пациент ощущает симптомы, являющиеся проявлениями брадикардии (головокружение, слабость, артериальная гипотензия), дозу необходимо постепенно снизить, включая возможность применения самой низкой дозы 2,5 мг два раза в сутки (1/2 таблетки препарата Кораксан 5 мг дважды в сутки). После уменьшения дозы следует контролировать ЧСС (см. раздел «Особенности применения»). Прием препарата следует прекратить, если ЧСС остается на уровне < 50 уд./мин или если симптомы брадикардии продолжают, несмотря на уменьшение дозы.

Лечение хронической сердечной недостаточности

Лечение должно быть инициировано только пациентам со стабильной СН по назначению врача с опытом лечения ХСН.

Рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 5 мг 2 раза в сутки. После 2-недельного курса лечения дозу можно повысить до 7,5 мг два раза в сутки, если во время лечения ивабрадином ЧСС остается на уровне > 60 уд./мин в состоянии покоя; или дозу необходимо снизить до 2,5 мг дважды в сутки (1/2 таблетки препарата Кораксан® 5 мг дважды в сутки), если ЧСС остается на уровне < 50 уд./мин в состоянии покоя или пациент испытывает симптомы, обусловленные брадикардией (головокружение, слабость, артериальная

гипотензия) Если ЧСС находится в диапазоне 50-60 уд/мин, дозу ивабрадина 5 мг дважды в сутки оставляют неизменной.

Если во время лечения ЧСС снижается до < 50 уд./мин в состоянии покоя или пациент ощущает симптомы, обусловленные брадикардией, при применении ивабрадина по 7,5 или 5 мг дважды в сутки необходимо постепенно снизить дозу до следующей меньшей. Если ЧСС постоянно > 60 уд./мин в состоянии покоя, пациентам, принимающим ивабрадин по 2,5 или 5 мг дважды в сутки, следует постепенно повысить дозу до следующей большей.

Применение препарата следует прекратить, если во время лечения ЧСС остается < 50 уд./мин или симптомы брадикардии продолжаются (см. раздел «Особенности применения»).

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста. У пациентов в возрасте от 75 лет лечение начинают с меньшей начальной дозы (2,5 мг 2 раза в сутки, то есть $\frac{1}{2}$ таблетки препарата Кораксан 5 мг 2 раза в сутки). При необходимости дальнейшего уменьшения ЧСС дозу можно постепенно повысить.

Нарушение функции почек. Пациенты, у которых клиренс креатинина > 15 мл/мин, не нуждаются в коррекции дозы (см. «Фармакокинетика»). Из-за отсутствия достаточного количества данных больным с клиренсом креатинина < 15 мл/мин ивабрадин следует назначать с осторожностью.

Нарушение функции печени. Пациенты с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести не нуждаются в коррекции дозы. С осторожностью назначают ивабрадин пациентам с умеренной печеночной недостаточностью. Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью в связи с отсутствием исследований с участием этой группы больных, а также из-за возможности значительного увеличения концентрации препарата в крови (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Діти

Безопасность и эффективность применения ивабрадина детьми (< 18 лет) не исследовались. Данные отсутствуют.

Передозування

Передозировка ивабрадином может привести к тяжелой и продолжительной брадикардии (см. «Побочные реакции»). Тяжелые формы брадикардии

нуждаются в симптоматической терапии в специализированных заведениях. При возникновении брадикардии с нарушением гемодинамических показателей рекомендуется применение внутривенных β -стимулирующих средств, таких как изопреналин. В очень тяжелых вариантах можно разглядеть вопрос о временном использовании электрокардиостимулятора.

Побічні реакції

Ивабрадин изучался в ходе клинических исследований с участием около 45 000 человек.

Частые побочные реакции ивабрадина – зрительные феномены (фосфены) и брадикардия – являются дозозависимыми и обусловлены его фармакологическим механизмом действия.

Во время лечения препаратом могут выявляться побочные реакции, которые по частоте распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно определить согласно имеющейся информации).

Со стороны крови и лимфатической системы. Нечасто: эозинофилия.

Со стороны обмена веществ, метаболизма. Нечасто: повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови.

Неврологические расстройства. Часто: головные боли, обычно во время первого месяца лечения; головокружение, вероятно связанное с брадикардией. Нечасто*: обморок, вероятно связанный с брадикардией.

Со стороны органов зрения. Очень часто: зрительные феномены (фосфены). Часто: размытое зрение. Нечасто*: диплопия, нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата. Нечасто: вертиго.

Кардиальные нарушения. Часто: брадикардия; АВ-блокада I степени (на ЭКГ – удлинение интервала PQ); желудочковая экстрасистолия; фибрилляция предсердий. Нечасто: palpitation, наджелудочковая экстрасистолия. Очень редко: А-блокада II и III степени; синдром слабости синусового узла.

Со стороны сосудов. Часто: неконтролируемое кровяное давление. Нечасто*: артериальная гипотензия, вероятно, связанная с брадикардией.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Нечасто: диспноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Нечасто: тошнота, запор, диарея, боли в абдоминальном участке*.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки. Нечасто*: ангиоедема; сыпь. Редко*: эритема, зуд, крапивница.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани. Нечасто: мышечные спазмы.

Общие расстройства. Нечасто*: астения, вероятно, связанная с брадикардией; усталость, вероятно, связана с брадикардией. Редко*: недомогание, вероятно связанное с брадикардией.

Исследование. Нечасто: повышение уровня креатинина в плазме крови; удлинение интервала QT на ЭКГ.

* - Частота проявлений побочных реакций, выявленных с помощью спонтанных сообщений, рассчитана по данным клинических исследований.

Описание некоторых побочных реакций

Зрительные феномены (фосфены) наблюдались у 14,5% пациентов в виде временного повышения яркости на ограниченном участке поля зрения. Обычно их возникновение обусловлено внезапным изменением интенсивности света. Фосфены также описывают как ореол, декомпозицию изображения (стробоскопические и калейдоскопические эффекты), яркие цветовые вспышки или многократное изображение (персистенция сетчатки). Фосфены возникают преимущественно в течение первых двух месяцев лечения и могут повторяться позже. Сообщалось в основном о легкой или умеренной интенсивности фосфенов. Все фосфены проходили во время лечения или после его прекращения, большинство (77,5%) – в течение терапии. Менее 1% пациентов нуждались в изменениях обычной деятельности или отмене лечения из-за возникновения фосфенов.

Брадикардия наблюдалась у 3,3% пациентов, особенно в течение первых 2-3 месяцев с начала лечения. Тяжелую форму брадикардии с ЧСС ≤ 40 уд./мин имели 0,5% пациентов.

В исследовании SIGNIFY фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3% пациентов, принимавших ивабрадин, по сравнению с 3,8% пациентов группы плацебо. Сводный анализ результатов всех двойно слепых плацебо-контролируемых клинических исследований II и III фаз длительностью не менее

3 месяцев с участием более 40 000 пациентов продемонстрировал, что частота возникновения фибрилляции предсердий составила 4,86% у пациентов, принимавших ивабрадин, по сравнению с 4,08 % у пациентов группы плацебо, что соответствует относительному риску в 1,26, 95% доверительный интервал 1,15–1,39.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях

Отчет о подозреваемых побочных реакциях в послерегистрационный период применения лекарственного средства важен. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск применения препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать через национальную систему отчетности о любых случаях подозреваемых побочных эффектов.

Термін придатності

3 года.

Умови зберігання

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ-пленки; по 4 блистера в коробке из картона упаковочного.

Категорія відпуску

По рецепту.

Виробник

Лаборатории Сервье Индастри.

Сервье (Ирландия) Индастрис Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

905 рут де Саран, 45520 Жиди, Франция

Манилендс, Горей Роуд, Арклоу, Ко. Виклоу, Ирландия.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).