

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

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: РАЕНОМ® (RAENOM®)

Международное непатентованное название (МНН):
ивабрадин (ivabradine)



Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 5 мг

Действующее вещество: ивабрадин – 5 мг (в виде ивабрадина гидробромида 5,863 мг);

Вспомогательные вещества: лактоза, маннитол (E421), мальтодекстрин, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат.

Оболочка таблетки: Опадрай 200F240001 розовый: поливиниловый спирт (E1203), тальк (E553b), титана диоксид (E171), макрогол / PEG 3350 (E1521), метакриловой кислоты – этилакрилата сополимер (1:1), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), натрия гидрокарбонат (E500).

Дозировка 7,5 мг

Действующее вещество: ивабрадин – 7,5 мг (в виде ивабрадина гидробромида 8,795 мг);

Вспомогательные вещества: лактоза, маннитол (E421), мальтодекстрин, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат.

Оболочка таблетки: Опадрай 200F240001 розовый: поливиниловый спирт (E1203), тальк (E553b), титана диоксид (E171), макрогол / PEG 3350 (E1521), метакриловой кислоты – этилакрилата сополимер (1:1), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), натрия гидрокарбонат (E500).

Описание

Дозировка 5 мг

Светло-оранжевые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне гравировка «СК3», на другой стороне – риска. Размеры: ~ 8,6 мм x 4,5 мм. Таблетка может быть разделена на две равные дозы.

Дозировка 7,5 мг

Светло-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне гравировка «СК4», другая сторона без гравировки. Диаметр: ~ 6 мм.

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

Код АТХ: C01EB17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ивабрадин – лекарственный препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в избирательном и специфическом ингибировании I_f каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих частоту сердечных сокращений (ЧСС). Препарат оказывает избирательное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрисердечным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

Ивабрадин может также взаимодействовать с I_h каналами сетчатки глаза, сходными по строению с I_f каналами сердца. Они участвуют в механизмах временной адаптации системы зрительного восприятия путем изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. В определенных обстоятельствах (например, резкое изменение интенсивности освещения) ивабрадин частично ингибирует I_h , что иногда у некоторых пациентов приводит к феномену изменения световосприятия. Для таких феноменов изменения световосприятия (фосфенов) характерно кратковременное ощущение повышенной яркости в ограниченной зоне зрительного поля (см. раздел «Побочное действие»).

Фармакодинамические эффекты

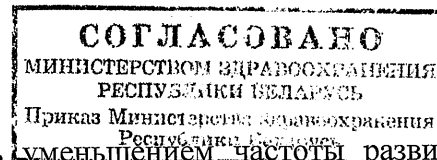
Основным фармакодинамическим свойством ивабрадина у человека является специфическое, дозозависимое урежение ЧСС. Анализ урежения ЧСС при дозах до 20 мг два раза в сутки выявил тенденцию к достижению эффекта «плато», что снижает риск развития выраженной брадикардии (менее 40 уд/мин).

При применении ивабрадина в рекомендованных дозах степень урежения ЧСС как в покое, так и при физической нагрузке составляет приблизительно 10 уд/мин. Это приводит к снижению нагрузки на сердце и уменьшению потребности миокарда в кислороде. Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность (не оказывает отрицательного инотропного эффекта) и процесс реполяризации желудочков:

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

Клиническая эффективность и безопасность

Антиангинальное и противоишемическое действие ивабрадина изучалось в ходе пяти двойных слепых рандомизированных исследований (три в сравнении с плацебо и по одному в сравнении с атенололом и амлодипином). Всего в этих исследованиях принимали участие 4 111 пациентов, страдающих стабильной стенокардией; 2 617 из них получали ивабрадин. Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг два раза в сутки улучшал показатели нагрузочных проб на 3-4 неделе лечения. Также была подтверждена эффективность дозировки 7,5 мг два раза в сутки. В частности, в сравнительном исследовании с использованием атенолола был установлен дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 мг до 7,5 мг два раза в сутки: время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 минуту через 1 месяц применения ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в сутки, при этом после дополнительного 3-х месячного курса приема ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки внутрь отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 секунд. Антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина также была подтверждена у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность дозировок 5 и 7,5 мг два раза в сутки отмечалась на протяжении всех исследований в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала развития приступа стенокардии и время до развития



депрессии сегмента ST на 1 мм) и сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70%. Применение ивабрадина два раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов.

В исследованиях клинической эффективности ивабрадина его терапевтическое действие полностью сохранялось в течение 3-4 месяцев терапии. Признаков развития фармакологической толерантности (потери эффективности) во время лечения или синдрома отмены при внезапном прекращении лечения не наблюдалось. Антиангинальное и противоишемическое действие ивабрадина было связано с дозозависимым урежением ЧСС и значимым уменьшением двойного произведения (ЧСС × систолическое артериальное давление) как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. Влияние на артериальное давление и периферическое сосудистое сопротивление было незначительным и не являлось клинически значимым.

Стабильное снижение ЧСС было продемонстрировано у пациентов, которые получали ивабрадин в течение не менее одного года. Влияния на углеводный обмен и липидный профиль при этом не наблюдалось.

Антиангинальное и противоишемическое действие ивабрадина сохранялось у пациентов с сахарным диабетом, профиль безопасности при этом был аналогичен профилю безопасности в общей популяции.

Фармакокинетика

В физиологических условиях ивабрадин быстро высвобождается из таблетки и хорошо растворяется в воде (>10 мг/мл). Ивабрадин представляет собой S-энантиомер без признаков биоконверсии (по данным исследований *in vivo*). Было установлено, что основным активным метаболитом является N-десметилированное производное ивабрадина.

Всасывание и биодоступность

Ивабрадин быстро и почти полностью всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 1 час при приеме натощак. Абсолютная биодоступность таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет около 40% вследствие «первичного прохождения» через кишечник и печень.

Прием пищи замедляет всасывание приблизительно на 1 час и увеличивает концентрацию в плазме крови на 20-30%. Рекомендуется принимать таблетку во время приема пищи, чтобы снизить интраиндивидуальную вариабельность концентрации (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Ивабрадин приблизительно на 70% связывается с белками плазмы крови, и объем распределения у пациентов в равновесном состоянии близок к 100 л. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови при постоянном применении в рекомендованной дозе 5 мг два раза в сутки составляет 22 нг/мл (коэффициент вариации (CV) = 29%). Средняя концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (CV = 38%).

Биотрансформация

Ивабрадин преимущественно метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), концентрация которого составляет приблизительно 40% от дозы ивабрадина. В метаболизме этого активного метаболита также участвует изофермент CYP3A4. Ивабрадин обладает малым сродством с CYP3A4, с точки зрения клинической значимости он не индуцирует и не ингибирует изофермент CYP3A4, и, таким образом, маловероятно, что препарат способен изменить метаболизм или концентрацию в плазме крови субстратов изофермента CYP3A4. И наоборот, мощные ингибиторы и индукторы изофермента могут в значительной степени повлиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

9280 - 2018

Основной период полувыведения ивабрадина из плазмы крови составляет 2 часа (70-75% AUC), а эффективный период полувыведения – 11 часов. Общий клиренс составляет приблизительно 400 мл/мин, почечный клиренс – около 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит в одинаковой степени с мочой и с калом. Около 4% от пероральной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде.

Линейность/нелинейность

Кинетика ивабрадина является линейной в диапазоне пероральных доз от 0,5 до 24 мг.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) не имеют различий в группах пациентов пожилого (≥ 65 лет) или очень пожилого возраста (≥ 75 лет) и общей популяции пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек

Влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина от 15 до 60 мл/мин) на фармакокинетику ивабрадина очень ограничено, это связано с низким участием почечного клиренса (около 20%) в общем выведении ивабрадина и его основного метаболита S 18982 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и основного активного метаболита была приблизительно на 20% выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью ограничены. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Педиатрическая популяция

Фармакокинетический профиль ивабрадина у детей с хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 6 месяцев до 18 лет схож с фармакокинетикой, описанной у взрослых, когда схема титрования основывается на возрасте и массе тела.

Взаимосвязь между фармакокинетикой (ФК) и фармакодинамикой (ФД)

Анализ взаимосвязи между ФК и ФД позволил установить, что снижение ЧСС находится почти в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15-20 мг два раза в сутки. При более высоких дозах урежение ЧСС не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению «плато». Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному снижению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел «Противопоказания», «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Взаимосвязь ФК/ФД ивабрадина у пациентов педиатрической популяции в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с хронической сердечной недостаточностью похожа на взаимосвязь параметров ФК/ФД, описанных у взрослых.

Показания к применению

Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии

Раеном® показан для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с нормальным синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 ударов в минуту (уд/мин).

Раеном® показан:

- взрослым пациентам, при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;
- или в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

Лечение хронической сердечной недостаточности

Раеном® показан при хронической сердечной недостаточности II-IV функциональных классов по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) пациентам с систолической дисфункцией и синусовым ритмом при ЧСС ≥ 75 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включая терапию бета-адреноблокаторами, или в случае непереносимости или наличия противопоказаний к терапии бета-адреноблокаторами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу (см. раздел «Состав»)
- ЧСС в состоянии покоя ниже 70 ударов в минуту 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 искусственного водителя ритма (ЧСС поддерживается только с помощью искусственного водителя ритма)
- Нестабильная стенокардия
- Атриовентрикулярная (AV) блокада III степени
- Применение в комбинации с мощными ингибиторами системы цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоназол, итраконазол), антибиотики из группы макролидов (кларитромицин, эритромицин *для приема внутрь*, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакокинетика»)
- Применение в комбинации с верапамилом или дилтиаземом, которые представляют собой умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, снижающие ЧСС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Беременность, период грудного вскармливания, а также применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Раеном® (см. раздел «Противопоказания»).

Беременность

Данные о применении ивабрадина женщинами во время беременности недостаточны или отсутствуют.

Исследования на животных указывают на репродуктивную токсичность. Эти исследования выявили эмбриотоксический и тератогенный эффект. Потенциальный риск при применении человеком неизвестен, поэтому прием препарата Раеном® во время беременности противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Грудное вскармливание

Опыты на животных показывают, что ивабрадин проникает в грудное молоко. Поэтому прием препарата Раеном® противопоказан в период кормления грудью (см. раздел «Противопоказания»).

Женщины, которым необходимо лечение ивабрадином, должны прекратить кормление грудью и выбрать другой способ кормления ребенка.

Фертильность

Исследования на крысах не выявили воздействия ни на самцов, ни на самок.

Способ применения и дозы

Способ применения

Таблетки необходимо принимать внутрь два раза в сутки, т.е. один раз утром и один раз вечером во время приема пищи.

Дозы

Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии

Рекомендуется, чтобы решение о начале лечения или титровании доз принималось при осуществлении регулярных измерений ЧСС, проведении ЭКГ или 24-часового амбулаторного мониторинга.

Начальная доза препарата Раеном® не должна превышать 5 мг два раза в сутки у пациентов в возрасте менее 75 лет. После 3-4 недель лечения, если у пациента все еще наблюдаются клинические проявления стабильной стенокардии, при хорошей переносимости начальной дозы и сохранении ЧСС в покое стабильно более 60 уд/мин, доза может быть увеличена до следующей более высокой дозы у пациентов, получающих 2,5 мг два раза в сутки или 5 мг два раза в сутки.

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

Если после начала терапии симптомы стенокардии сохраняются в течение 3 месяцев, лечение препаратом Раеном® необходимо прекратить.

Кроме того, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Раеном® в случае незначительного симптоматического ответа на фоне отсутствия клинически значимого снижения ЧСС в покое в течение 3 месяцев.

Если во время лечения ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), дозу следует снизить до минимальной эффективной дозы 2,5 мг два раза в сутки (1/2 таблетки 5 мг два раза в сутки). После снижения дозы необходимо продолжать контроль ЧСС (см. раздел «Меры предосторожности»). Если, несмотря на снижение дозы, ЧСС остается менее 50 уд/мин или симптомы брадикардии сохраняются, лечение препаратом Раеном® необходимо прекратить.

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Лечение необходимо начинать только у пациентов со стабильной ХСН. Рекомендуется, чтобы лечащий врач обладал опытом лечения ХСН.

Обычная рекомендуемая начальная доза препарата Раеном® составляет 5 мг два раза в сутки. После двух недель лечения доза может быть увеличена до 7,5 мг два раза в сутки, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин, или может быть снижена до 2,5 мг два раза в сутки (1/2 таблетки 5 мг два раза в сутки), если ЧСС в покое стабильно менее 50 уд/мин или в случае проявления симптомов, связанных с брадикардией, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия. Если ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд/мин, следует поддерживать дозу 5 мг два раза в сутки. Если во время лечения ЧСС в покое стабильно менее 50 уд/мин или у пациента наблюдаются симптомы, связанные с брадикардией, у пациентов, получающих 7,5 мг два раза в сутки или 5 мг два раза в сутки, дозу необходимо снизить до следующей более низкой дозы. Если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин, у пациентов, получающих

2,5 мг два раза в сутки или 5 мг два раза в сутки можно ~~увеличить дозу до следующей более~~ высокой дозы.

Лечение необходимо прекратить, если ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы брадикардии (см. раздел «Меры предосторожности»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 75 лет и выше следует рассматривать вопрос о применении более низкой начальной дозы (2,5 мг два раза в сутки, т. е. 1/2 таблетки 5 мг два раза в сутки), прежде чем понадобится увеличение дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина выше 15 мл/мин коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Данные для пациентов с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин отсутствуют. Поэтому у таких пациентов ивабрадин следует применять с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени коррекция дозы не требуется. Следует проявлять осторожность при применении препарата Раеном® у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Раеном® противопоказан для применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поскольку в данной популяции исследования применения препарата не проводились и предполагается значительное увеличение системного воздействия (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Педиатрическая популяция

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

Доступные данные представлены в разделе «Фармакокинетика», однако нет возможности сформулировать рекомендации относительно дозировки.

Побочное действие

Наиболее частые побочные эффекты ивабрадина, феномен изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия, носили дозозависимый характер и были обусловлены механизмом его фармакологического действия.

В ходе клинических исследований были зарегистрированы следующие нежелательные реакции, оценка которых основана на следующей частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Термин предпочтительного употребления
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Нечасто	Гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, в основном в течение первого месяца лечения
		Головокружение, возможно связанное с брадикардией

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Исполн. Министр здравоохранения
 Респ. Беларусь Поляков
 ВОЗМОЖНО СВЯЗАННЫЙ С

	Нечасто*	Обморок, брадикардией
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Феномен изменения световосприятия (фосфены)
	Часто	Нечеткость зрения
	Нечасто*	Диплопия Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия
		AV-блокада I степени (удлиненный интервал PQ на ЭКГ)
		Желудочковые экстрасистолы
		Фибрилляция предсердий
	Нечасто	Ощущение сердцебиения, наджелудочковые экстрасистолы
Очень редко	AV-блокада II степени, AV-блокада III степени	
	Синдром слабости синусового узла	
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Неконтролируемое артериальное давление
	Нечасто*	Артериальная гипотензия, возможно связанная с брадикардией
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов 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*	Ангионевротический отек
		Кожная сыпь
	Редко*	Эритема
		Зуд
		Крапивница
Нарушения со стороны	Нечасто	Спазмы мышц

скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто*	Астения, возможно связанная с брадикардией Повышенная утомляемость, возможно связанная с брадикардией
	Редко*	Недомогание, возможно связанное с брадикардией
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в крови
		Удлинение интервала QT на ЭКГ

* Частота, подсчитанная из клинических исследований для нежелательных явлений, выявленных в спонтанных сообщениях.

Описание отдельных нежелательных реакций:

Сообщалось о случаях возникновения феномена изменения световосприятия (фосфенов) у 14,5% пациентов; описываются как преходящее ощущение повышения яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Обычно они возникают при резком изменении интенсивности освещения. Фосфены также могут быть описаны как ореол, разложение изображения (стробоскопические или калейдоскопические эффекты), цветные световые вспышки или множественность изображения (ретиальная персистенция). Фосфены обычно появляются в течение первых двух месяцев лечения с последующим повторением. Как правило, сообщалось, что фосфены имели легкую или умеренную степень. Все фосфены прекращались во время лечения или по его окончании, большинство (77,5%) прекращалось во время лечения. Фосфены приводили к изменению повседневной жизни или прекращению лечения менее чем у 1% пациентов.

У 3,3% пациентов наблюдалась брадикардия в первые 2 - 3 месяца после начала лечения. У 0,5% пациентов наблюдалась тяжелая брадикардия с ЧСС менее 40 уд/мин.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск» лекарственного средства.

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

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

Передозировка

Симптомы

Передозировка может привести к выраженной и продолжительной брадикардии.

Лечение

Лечение выраженной брадикардии должно быть симптоматическим и проводиться в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с внутривенным введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка искусственного водителя ритма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствамиФармакодинамические взаимодействия

Не рекомендуется одновременное применение

с препаратами, удлиняющими интервал QT, такими как:

- антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон);
- препараты, не являющиеся антиаритмическими средствами, удлиняющие интервал QT (например, пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, пизаприд, эритромицин для внутривенного введения).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина с антиаритмическими средствами и препаратами, не являющимися антиаритмическими средствами, удлиняющими интервал QT, так как урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости применения такой комбинации следует проводить тщательный мониторинг работы сердца (см. раздел «Меры предосторожности»).

Предостережения при одновременном применении

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

Фармакокинетические взаимодействияЦитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Ивабрадин метаболизируется с участием изофермента цитохрома CYP3A4. Кроме того препарат является очень слабым ингибитором этого цитохрома. Было показано, что ивабрадин не оказывает влияния на метаболизм и концентрацию в плазме других субстратов изофермента CYP3A4 (слабых, умеренных и мощных ингибиторов). Ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетику. В ходе исследований межлекарственного взаимодействия было установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают концентрацию ивабрадина в плазме крови, а индукторы – приводят к ее снижению. Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может быть связано с возникновением риска развития выраженной брадикардии (см. раздел «Меры предосторожности»).

Противопоказания к одновременному применению

Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол); антибиотики из группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин); ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг один раз в сутки) или джозамицин (1 г два раза в сутки) – повышали средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: специальные исследования взаимодействия, проводившиеся с участием здоровых добровольцев и пациентов, показали, что применение ивабрадина в комбинации с препаратами, урежающими ЧСС, дилтиаземом или верапамиллом, сопровождалось увеличением концентрации в плазме крови ивабрадина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2 – 3 раза), а также к дополнительному снижению ЧСС на 5 уд/мин. Применение ивабрадина в комбинации с данными лекарственными препаратами противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Не рекомендуется одновременное применение

9280 - 2018

Грейпфрутовый сок: концентрация ивабрадина в плазме крови **увеличивалась в 2 раза** после одновременного приема с грейпфрутовым соком. В период терапии препаратом Раеном® следует избегать употребление грейпфрутового сока.

Предостережения при одновременном применении

- Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: можно рассматривать вопрос об одновременном применении ивабрадина с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазолом) при условии, что ЧСС в состоянии покоя 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, Nuregicum perforatum [зверобой продырявленный]) могут привести к снижению концентрации в плазме крови и снижению активности ивабрадина. Одновременное применение лекарственных препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4, может привести к необходимости коррекции дозы ивабрадина. При применении ивабрадина в дозе 10 мг два раза в сутки в комбинации со зверобоем продырявленным было отмечено двукратное снижение AUC ивабрадина. Следует ограничить прием зверобоя продырявленного во время лечения ивабрадином.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

По результатам специальных исследований межлекарственного взаимодействия следующие лекарственные препараты не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику ивабрадина: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол), силденафил, ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы (симвастатин), блокаторы кальциевых каналов группы дигидропиридинов (амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Кроме того, было выявлено, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику аспирина.

В основных клинических исследованиях III фазы нижеперечисленные лекарственные препараты в рамках обычной практики применяли в комбинации с ивабрадином, что не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, нитраты короткого и пролонгированного действия, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, фибраты, ингибиторы протонной помпы, гипогликемические средства для приема внутрь, аспирин и другие антиагрегантные средства.

Педиатрическая популяция

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых.

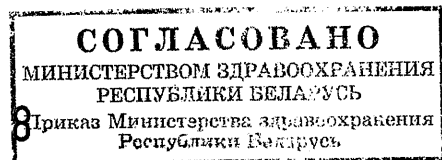
Меры предосторожности

Отсутствие влияния на клинические исходы у пациентов с симптоматической хронической стабильной стенокардией

Раеном® показан только для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии, поскольку он не оказывает положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы (например, инфаркт миокарда или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний).

Контроль ЧСС

Принимая во внимание вариабельность ЧСС в течение суток, следует рассматривать вопрос о проведении периодических измерений ЧСС, ЭКГ или 24-часового мониторинга при определении ЧСС в состоянии покоя перед началом лечения препаратом Раеном®, а также у пациентов, получающих лечение ивабрадином, когда необходима титрация дозы. Это также относится к пациентам с низкой ЧСС, в частности, когда ЧСС менее 50 уд/мин, или при снижении дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).



Нарушения сердечного ритма

Раеном® неэффективен для лечения или профилактики аритмий. Высока вероятность снижения его эффективности на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Поэтому Раеном® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами сердечных аритмий, связанных с функцией синусового узла.

У пациентов, получающих лечение препаратом Раеном®, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса. Рекомендуется проводить регулярное клиническое наблюдение пациентов, получающих лечение препаратом Раеном®, на предмет обнаружения фибрилляции предсердий (постоянной или пароксизмальной), которое при наличии клинических показаний также должно включать мониторинг ЭКГ (например, в случае ухудшения течения стенокардии, ощущения сердцебиения, нерегулярного пульса).

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

Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, то необходимо произвести оценку соотношения польза-риск дальнейшего лечения препаратом Раеном®.

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

AV-блокада II степени

Не рекомендуется назначение препарата Раеном® пациентам с AV-блокадой II степени.

Применение у пациентов с брадикардией

Раеном® не следует назначать пациентам, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»).

Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы брадикардии, прием препарата следует прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Комбинированная терапия с блокаторами кальциевых каналов

Применение препарата Раеном® в комбинации с блокаторами кальциевых каналов (БКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. раздел «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При применении препарата Раеном® в комбинации с нитратами и БКК дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности отмечено не было. Не установлено, что одновременное применение с БКК повышает эффективность ивабрадина.

Хроническая сердечная недостаточность

Рассматривать вопрос о применении препарата Раеном® следует только в случае стабильной ХСН. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Раеном® у пациентов с ХСН IV функционального класса по NYHA из-за ограниченных данных по применению препарата у этой группы пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется применение препарата Раеном® непосредственно после перенесенного инсульта, так как данные по применению препарата в таких ситуациях отсутствуют.

Функции зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. Свидетельства того, что лечение ивабрадином оказывает долгосрочное токсическое воздействие на сетчатку, отсутствуют. В случае возникновения нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей

инструкции, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Раеном® пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки.

Артериальная гипотензия

Данных о применении у пациентов с легкой или умеренной артериальной гипотензией недостаточно, поэтому при назначении препарата Раеном® таким пациентам следует соблюдать осторожность. Раеном® противопоказан пациентам с тяжелой артериальной гипотензией (АД < 90/50 мм рт. ст.) (см. раздел «Противопоказания»).

Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии

Не было выявлено риска развития выраженной брадикардии на фоне приема ивабрадина при восстановлении синусового ритма путем проведения фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, из-за отсутствия достаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата Раеном® следует прекратить за 24 часа до ее проведения.

Врожденный синдромом удлиненного интервала QT или лечение препаратами, удлиняющими интервал QT

Следует избегать назначения препарата Раеном® пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или пациентам, принимающим препараты, удлиняющие интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При необходимости применения такой комбинации следует проводить тщательный мониторинг работы сердца.

Урежение ЧСС, вызванное ивабрадином, может усугубить удлинение интервала QT, что может стать причиной развития тяжелой аритмии, в частности, *полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»*.

Пациенты с артериальной гипертензией, требующие корректировки гипотензивной терапии

В исследовании SHIFT случаи повышения артериального давления встречались чаще в группе пациентов, принимавших ивабрадин (7,1%), в сравнении с группой плацебо (6,1%). Чаще всего эти случаи отмечались сразу же после изменения гипотензивной терапии, они носили временный характер и не влияли на эффективность ивабрадина. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с ХСН, принимающих ивабрадин, необходим мониторинг артериального давления через соответствующие временные интервалы (см. раздел «Побочное действие»).

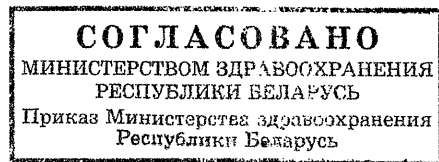
Раеном®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержат лактозу.

Прием препарата не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами

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

Ивабрадин не влияет на способность работать с механизмами.

**Упаковка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг.

14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги.
2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

Лекарственное средство не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,

540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99 – 105, Румыния

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru