

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
КОРАКСАН®

Регистрационный номер: ЛС-000885

Торговое название препарата: КОРАКСАН®

Международное непатентованное название: ивабрадин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Состав

1 таблетка по 5 мг содержит активного вещества ивабрадина гидрохлорида 5,39 мг, что соответствует 5,0 мг основания.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 63,91 мг, магния стеарат 0,5 мг, крахмал кукурузный 20 мг, мальтодекстрин 10 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,20 мг.

Оболочка: глицерол 0,08740 мг, гипромеллоза 1,45276 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,01457 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,00485 мг, макрогол 6000 0,09276 мг, магния стеарат 0,08740 мг, титана диоксид (E171) 0,26026 мг.

1 таблетка по 7,5 мг содержит активного вещества ивабрадина гидрохлорида 8,085 мг, что соответствует 7,5 мг основания.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 61,215 мг, магния стеарат 0,5 мг, крахмал кукурузный 20 мг, мальтодекстрин 10 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,20 мг.

Оболочка: глицерол 0,08740 мг, гипромеллоза 1,45276 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,01457 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,00485 мг, макрогол 6000 0,09276 мг, магния стеарат 0,08740 мг, титана диоксид (E171) 0,26026 мг.

Описание

Таблетки 5 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжево-розового цвета, с насечками с двух боковых сторон и гравировкой на одной

стороне – , на другой – цифра **5**.

Таблетка может быть поделена на две равные части.

Таблетки 7.5 мг: треугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжево-

розового цвета, с гравировкой на одной стороне –



, с другой – цифра 7.5.

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство

Код АТХ: C01EB17.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I_f каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих 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 на яркие световые стимулы.

При провоцирующих обстоятельствах (например, быстрая смена яркости в области зрительного поля) частичное ингибирование I_h каналов ивабрадином вызывает *феномен изменения световосприятия (фотопсия)*. Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (см. раздел «Побочное действие»).

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения (ЧСС). Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг два раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд./мин) (см. раздел «Побочное действие»).

При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от её исходной величины и составляет примерно 10-15 уд./мин в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) и процесс реполяризации желудочков сердца. В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердножелудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированные интервалы QT.

В исследованиях с участием пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 30-45%) было показано, что ивабрадин не влияет на сократительную способность миокарда.

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3-4 недели терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7,5 мг 2 раза в сутки. В частности, дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 до 7,5 мг 2 раза в сутки был установлен в сравнительном исследовании с атенололом. 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 внутри отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 секунд. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность ивабрадина при применении в дозах 5 мг и 7,5 мг 2 раза в сутки отмечалась 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), а также сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70 %. Применение ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов.

У пациентов, принимавших ивабрадин, показана дополнительная эффективность ивабрадина в отношении всех показателей нагрузочных проб при добавлении к максимальной дозе атенолола (50 мг) на спаде терапевтической активности (через 12 часов после приема внутрь).

Не показано улучшение показателей эффективности ивабрадина при добавлении к максимальной дозе амлодипина на спаде терапевтической активности (через 12 часов после приема внутрь), в то время как на максимуме активности (через 3 - 4 часа после приема внутрь) дополнительная эффективность ивабрадина была доказана.

В исследованиях клинической эффективности препарата эффекты ивабрадина полностью сохранялись на протяжении 3-х и 4-х месячных периодов лечения. Во время лечения

признаки развития толерантности (снижения эффективности) отсутствовали, а после прекращения лечения синдрома «отмены» не отмечалось. Антиангинальные и антиишемические эффекты ивабрадина были связаны с дозозависимым урежением ЧСС, а также со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС × систолическое артериальное давление), причем как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели артериального давления (АД) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было отмечено у пациентов, принимающих ивабрадин как минимум в течение 1 года. Влияния на углеводный обмен и липидный профиль при этом не наблюдалось.

У пациентов с сахарным диабетом показатели эффективности и безопасности ивабрадина были сходными с таковыми в общей популяции пациентов.

В исследовании у пациентов с ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности (ФВЛЖ более 40%) на фоне поддерживающей терапии, терапия ивабрадином в дозах выше рекомендованных (начальная доза 7,5 мг два раза в день (5 мг два раза в день, при возрасте старше 75 лет), которая затем титровалась до 10 мг два раза в день) не оказала существенного влияния на первичную комбинированную конечную точку (смерть вследствие сердечно-сосудистой причины или развитие нефатального инфаркта миокарда). Частота развития брадикардии в группе пациентов, получавших ивабрадин составила 17,9%. 7,1% пациентов в ходе исследования принимали верапамил, дилтиазем или мощные ингибиторы изофермента СYP 3A4.

У пациентов со стенокардией класса II или выше по классификации Канадского Кардиологического общества было выявлено небольшое статистически значимое увеличение количества случаев наступления первичной комбинированной конечной точки при применении ивабрадина – чего не наблюдалось в подгруппе всех пациентов со стенокардией (класс I и выше).

В исследовании с участием пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ менее 40%), 86,9% которых получали бета-адреноблокаторы, не выявлено различий между группами пациентов, принимавших ивабрадин на фоне стандартной терапии, и плацебо, по суммарной частоте летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения хронической сердечной недостаточности (ХСН). У пациентов с симптоматической стенокардией не было выявлено значительных различий

по частоте возникновения смерти вследствие сердечно-сосудистой причины или госпитализации вследствие развития нефатального инфаркта миокарда или сердечной недостаточности (частота возникновения - 12,0% в группе ивабрадина и 15,5% в группе плацебо, соответственно). На фоне применения ивабрадина у пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин показано снижение частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда на 36 % и частоты реваскуляризации на 30 %.

У пациентов со стенокардией напряжения на фоне приёма ивабрадина отмечено снижение относительного риска наступления осложнений (частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения ХСН) на 24 %. Отмеченное терапевтическое преимущество достигается, в первую очередь, за счет снижения частоты госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда на 42 %.

Снижение частоты госпитализации по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд./мин еще более значимо и достигает 73 %. В целом отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35 % показано клинически и статистически значимое снижение относительного риска наступления осложнений (частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН) на 18 %. Абсолютное снижение риска составило 4,2 %. Выраженный терапевтический эффект наблюдался через 3 месяца от начала терапии.

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН наблюдалось независимо от возраста, пола, функционального класса ХСН, применения бета-адреноблокаторов, ишемической или неишемической этиологии ХСН, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии в анамнезе.

Пациенты с симптомами ХСН с синусовым ритмом и с ЧСС не менее 70 уд./мин получали стандартную терапию, включающую применение бета-адреноблокаторов (89 %), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или ангиотензина II рецепторов антагонистов (91 %), диуретиков (83 %), и антагонистов альдостерона (60 %).

Показано, что применение ивабрадина в течение 1 года может предотвратить один летальный исход или одну госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием на каждые 26 пациентов, принимающих препарат.

На фоне применения ивабрадина показано улучшение функционального класса ХСН по классификации NYHA.

У пациентов с ЧСС 80 уд./мин отмечено снижение ЧСС в среднем на 15 уд./мин.

Фармакокинетика

Ивабрадин представляет собой S-энантиомер, с отсутствием биоконверсии по данным исследований *in vivo*. Основным активным метаболитом препарата является N-десметилированное производное ивабрадина.

Абсорбция и биодоступность

Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень.

Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 час и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20% до 30%. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приёмом пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет примерно 70%. Объем распределения в равновесном состоянии - около 100 л. C_{max} в плазме крови после длительного применения в рекомендуемой дозе по 5 мг 2 раза в сутки составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации = 29 %). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации=38%).

Метаболизм

Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только цитохрома P450 3A4 (изофермента CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40 % дозы концентрации ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит в присутствии изофермента CYP3A4.

Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим, маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. С другой стороны,

одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов цитохрома Р450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ивабрадина составляет, в среднем, 2 часа (70-75 % площади под кривой «концентрация- время» (AUC)), эффективный $T_{1/2}$ – 11 часов. Общий клиренс – примерно 400 мл/мин, почечный – примерно 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизменном виде.

Линейность и нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

Нарушение функции почек

Влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, так как лишь около 20 % ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита на 20 % больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью ограничены и не позволяют сделать вывод об особенностях фармакокинетики препарата у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у больных с тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что урежение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и активного метаболита S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15-20 мг 2 раза в сутки. При более высоких дозах

препарата замедление сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению «плато». Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации препарата с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин:

-при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов

-в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

Терапия хронической сердечной недостаточности

Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата;
- ЧСС в покое менее 70 уд./мин (до начала лечения);
- Кардиогенный шок;
- Острый инфаркт миокарда;
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.);
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

- Синдром слабости синусового узла;
- Синоатриальная блокада;
- Нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- Наличие искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции;
- Нестабильная стенокардия;
- Атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени;
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Одновременное применение с верапамилем или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урезать ЧСС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не установлено);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием грейпфрутового сока; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; ХСН IV функционального класса по классификации NYHA; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности.

В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении препарата во время беременности.

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Кораксан® в период грудного вскармливания противопоказано.

В исследованиях на животных показано, что ивабрадин выводится с грудным молоком.

Женщины, нуждающиеся в лечении препаратами, содержащими ивабрадин, должны прекратить грудное вскармливание.

Женщины репродуктивного возраста

Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать надежные меры контрацепции в период лечения препаратом Кораксан® (см. раздел «Противопоказания»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»).

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение.

Начальная доза препарата Кораксан® не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов моложе 75 лет.

Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель и если начальная дозировка хорошо переносилась и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших препарат Кораксан® в дозе 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 2 раза в день. Поддерживающая доза препарата Кораксан® не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день.

Применение препарата Кораксан® следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительно или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев терапии.

Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® - вплоть до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел «Особые указания»). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд./мин, или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Хроническая сердечная недостаточность

Терапия может быть начата только у пациента со стабильным течением хронической сердечной недостаточности.

Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки).

После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин. В случае если ЧСС стабильно ниже 50 уд./мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд./мин, рекомендуемая поддерживающая доза препарата Кораксан® составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Если в процессе применения препарата Кораксан® ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, получающих препарат Кораксан® в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки, доза препарата Кораксан® должна быть снижена до более низкого уровня.

Если у пациентов, получающих препарат Кораксан® в дозе 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин, доза препарата Кораксан® может быть увеличена.

Если ЧСС остается менее 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата Кораксан® следует прекратить (см. раздел «Особые указания»).

Применение у пациентов старше 75 лет

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата Кораксан®.

Нарушение функции почек

Пациентам с КК более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4 недели применения доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

Из-за недостатка клинических данных по применению препарата Кораксан® у пациентов с КК менее 15 мл/мин, препарат следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности рекомендуется обычный режим доз.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Кораксан® у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд - Пью).

Кораксан® противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд - Пью), поскольку применение препарата Кораксан® у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации препарата в плазме крови) (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Применение препарата изучалось в исследованиях с участием почти 45000 пациентов. Наиболее часто побочные эффекты ивабрадина, изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия, носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата.

Перечень нежелательных реакций

Частота побочных реакций, которые были отмечены в клинических исследованиях, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны органов чувств

Очень часто: изменения световосприятия (фосфены): отмечалось у 14,5 % пациентов и описывалось как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности

освещения. Также могут возникать фосфены, которые могут иметь вид ореола, распадания зрительной картинке на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляться в виде ярких цветовых вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). В основном, фотопсия появлялась в первые два месяца лечения, но в последующем они могли возникать повторно. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Появление фотопсии прекращалось на фоне продолжения терапии (в 77,5 % случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1 % пациентов появление фотопсии явилось причиной изменения их образа жизни или отказа от лечения.

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: вертиго, диплопия, нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: брадикардия: у 3,3 % пациентов, особенно в первые 2-3 месяца терапии, у 0,5 % пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС не более 40 уд/мин; AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, неконтролируемое изменение АД, фибрилляция предсердий. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3% пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению с 3,8% пациентов, получавших плацебо. Согласно анализу объединенных данных клинических исследований с периодом наблюдения не менее 3 месяцев, возникновение фибрилляции предсердий наблюдалось у 4,86% пациентов, принимающих ивабрадин, в сравнении с 4,08% в контрольных группах.

Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, выраженное снижение АД, возможно, связанное с брадикардией.

Очень редко: AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла.

Со стороны пищеварительной системы

Нечасто: тошнота, запор, диарея, боли в животе.

Со стороны центральной нервной системы

Часто: головная боль, особенно в первый месяц терапии; головокружение, возможно связанное с брадикардией.

Нечасто: обморок, возможно связанный с брадикардией.

Со стороны дыхательной системы

Нечасто: одышка.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Нечасто: спазмы мышц.

Лабораторные и инструментальные показатели

Нечасто: гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

Нечасто: кожная сыпь, эритема.

Редко: кожный зуд, ангионевротический отёк, крапивница.

Общие расстройства и симптомы

Нечасто: астения, повышенная утомляемость, возможно связанные с брадикардией.

Редко: недомогание, возможно связанное с брадикардией.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Передозировка препарата может приводить к выраженной и продолжительной брадикардии (см. раздел «Побочное действие»).

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 СРЕДСТВАМИ

Пациент должен сообщить врачу обо всех принимаемых препаратах.

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

- антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон)
- лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, не относящиеся к антиаритмическим средствам (например, пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для внутривенного введения).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных средств, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. раздел «Особые указания»).

Сопутствующее применение с осторожностью

Калийнесберегающие 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.

Цитохром P450 3A4 (изофермент CYP3A4)

Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450 (изофермент CYP3A4) и является очень слабым ингибитором данного цитохрома. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (мощных, умеренных и слабых ингибиторов) цитохрома CYP3A4. В то же время, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Было установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 уменьшают плазменные концентрации ивабрадина.

Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. раздел «Особые указания»).

Противопоказанные сочетания лекарственных средств

Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики 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 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средств, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд./мин. Данное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Грейпфрутовый сок. На фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение экспозиции ивабрадина в 2 раза. В период терапии препаратом Кораксан® по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Сочетания лекарственных средств, требующие осторожности

- Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4. Применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазолом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 70 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина – по 2,5 мг 2 раза в сутки. Необходим контроль ЧСС.

- Индукторы изофермента CYP3A4, такие как рифампицин, барбитураты, фенитоин и растительные средства, содержащие Зверобой продырявленный, при совместном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина и потребовать подбора более высокой дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный, было отмечено двухкратное снижение AUC ивабрадина. В период терапии препаратом Кораксан® следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих Зверобой продырявленный.

Комбинированное применение с другими лекарственными средствами

Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих лекарственных средств: ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопризол), ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил), ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (например, симвастатин), БМКК, производных дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, лацидипин), дигоксина и варфарина. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонгированного действия, ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, фибратами, ингибиторами протонной помпы, гипогликемическими средствами для приёма внутрь, ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантными средствами.

Применение вышеперечисленных лекарственных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией.

Ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у пациентов с симптоматической стенокардией.

Контроль ЧСС

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии препаратом Кораксан[®] или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Такое определение должно быть также проведено пациентам с низкой ЧСС, в частности, если ЧСС опускается ниже 50 уд./мин, или при снижении дозы препарата Кораксан[®] (См. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушения сердечного ритма

Кораксан[®] неэффективен для лечения или профилактики аритмий. Его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Препарат Кораксан[®] не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла.

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий (См. раздел «Побочное действие»). Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

Во время терапии препаратом Кораксан[®] следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включать ЭКГ. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, им должно быть рекомендовано обратиться к врачу в случае появления таким симптомов. Если во время терапии возникла фибрилляция

предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть тщательным образом рассмотрено повторно.

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

Применение у пациентов с брадикардией

Кораксан® противопоказан, 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 Кораксан®. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то приём препарата Кораксан® следует прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Кораксан® совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не установлено, что одновременное применение с БМКК повышает эффективность ивабрадина (см. раздел «Фармакодинамика»).

Хроническая сердечная недостаточность

Следует рассматривать вопрос о назначении препарата Кораксан® только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует с осторожностью применять препарат Кораксан® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, из-за ограниченных данных по применению у данной группы пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется назначать препарат Кораксан® непосредственно после перенесенного инсульта, т.к. отсутствуют данные по применению препарата в данный период.

Функции зрительного восприятия

Кораксан® влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел «Фармакодинамика»). В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку

глаза, однако влияние препарата на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) на сегодняшний день неизвестно. При возникновении неожиданных нарушений зрительных функций следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Кораксан®. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis pigmentosa*) препарат Кораксан® следует принимать с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит лактоза, поэтому Кораксан® не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Артериальная гипотензия

Из-за недостаточного количества клинических данных препарат Кораксан® следует назначать с осторожностью пациентам с легкой и умеренной артериальной гипотензией.

Кораксан® противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.) (см. раздел «Противопоказания»).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) – сердечные аритмии

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

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

Кораксан® не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При необходимости такой терапии необходим строгий контроль ЭКГ (см. раздел «Особые указания»).

Снижение частоты сердечных сокращений, в том числе вследствие приема препарата Кораксан®, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение гипотензивной терапии

В исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших Кораксан® (7,1%), в сравнении с группой плацебо (6,1%). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии; они носили временный характер и не влияли на эффективность препарата Кораксан®. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени (см. раздел «Побочное действие»).

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию препаратом Кораксан® следует проводить с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Тяжелая почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) терапию препаратом Кораксан® следует проводить с осторожностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций.

Специальное исследование по оценке влияния препарата Кораксан® 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.

Кораксан® может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии (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.

ФОРМА ВЫПУСКА

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

При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

По 26 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

По 26 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия (при необходимости).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Специальных условий хранения не требуется.

В недоступных для детей местах.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

Регистрационное удостоверение выдано «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено:

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция и расфасовке/упаковке на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

Регистрационное удостоверение выдано «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено:

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

Расфасовано и упаковано:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр.1

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495) 225-8011

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

При производстве ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

Регистрационное удостоверение выдано «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр.1

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495) 225-8011

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».