Листок-вкладыш - информация для пациента

Раеном® 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Раеном® 7,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
ивабрадин

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.
- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Раеном® и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Раеном®.
3. Прием препарата Раеном®.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Раеном®.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Раеном® и для чего его применяют

Действующим веществом препарата Раеном® является ивабрадин.
Основной механизм действия ивабрадина заключается в снижении частоты сердечных сокращений на несколько ударов в минуту. Это уменьшает потребность сердца в кислороде, особенно в ситуациях с высоким риском возникновения приступов стенокардии. Таким образом, препарат Раеном® помогает контролировать приступы стенокардии и снижать их количество.
Кроме того, поскольку повышенная частота сердечных сокращений отрицательно влияет на работу сердца и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, специфическое действие ивабрадина, направленное на снижение частоты сердечных сокращений, помогает улучшать работу сердца и прогноз у таких пациентов.

Показания к применению
Раеном® – препарат для лечения заболеваний сердца, который назначается в следующих случаях:
- стабильная стенокардия (которая проявляется болью в области груди) у взрослых пациентов при частоте сердечных сокращений 70 или более ударов в минуту. Препарат Раеном® применяется у взрослых пациентов, которые не переносят бета-адреноблокаторы (препараты для лечения заболеваний сердца), или не могут их принимать. Также препарат назначается в комбинации с бета-адреноблокаторами взрослым пациентам, состояние которых не полностью контролируется приемом бета-адреноблокатора.
- хроническая сердечная недостаточность у взрослых пациентов при частоте сердечных сокращений 70 или более ударов в минуту. Препарат Раеном® применяется в комбинации со стандартной терапией, в том числе с бета-адреноблокаторами, или в случаях, когда бета-адреноблокаторы противопоказаны или пациент их не переносит.

О стабильной стенокардии (обычно ее называют «стенокардия»):
Стабильная стенокардия − заболевание сердца, при котором сердце не получает достаточного количества кислорода. Обычно развивается у людей в возрасте от 40 до 50 лет. Наиболее распространенный симптом стенокардии − боль или дискомфорт в области груди. Чаще всего симптомы стенокардии возникают в ситуациях, когда увеличивается частота сердечных сокращений, например, при физической нагрузке, эмоциональных переживаниях, на холоде или после еды. У людей, страдающих стенокардией, повышение частоты сердечных сокращений может привести к появлению болей в области груди.

О хронической сердечной недостаточности:
Хроническая сердечная недостаточность – заболевание сердца, которое возникает в случае, когда сердце не может нагнетать достаточное количество крови для потребностей организма. Наиболее распространенные симптомы сердечной недостаточности − это одышка, утомляемость, усталость и отеки в области лодыжек.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Раеном®

Противопоказания

Не принимайте препарат Раеном®:

- если у Вас аллергия на ивабрадин или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если до начала лечения у Вас частота сердечных сокращений в состоянии покоя менее 70 ударов в минуту;
- если у Вас состояние кардиогенного шока (состояние, при котором необходимо лечение в стационаре);
- если у Вас развился инфаркт миокарда;
- если у Вас очень низкое артериальное давление;
- если у Вас отмечаются нарушения ритма сердца;
- если у Вас нестабильная стенокардия (тяжелая форма стенокардии, при которой боли в области груди возникают очень часто и вне зависимости от физических нагрузок);
- если у Вас сердечная недостаточность, течение которой недавно ухудшилось;
- если Вам установлен искусственный водитель ритма сердца, работающий в режиме постоянной стимуляции;
- если у Вас тяжелое заболевание печени;
- если Вы в настоящее время принимаете препараты, предназначенные для лечения грибковых инфекций (такие как кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (такие как кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), препараты, предназначенные для лечения ВИЧ-инфекции (такие как нелфинавир, ритонавир), нефазодон (препарат для лечения депрессии), или дилтиазем, верапамил (препараты для лечения высокого артериального давления или стенокардии);
- если Вы − женщина детородного возраста и не используете надежные методы контрацепции;
- если Вы беременны или пытаетесь забеременеть;
- если Вы кормите ребенка грудью;
- если Ваш возраст меньше 18 лет;
- если у Вас дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Особые указания и меры предосторожности
Перед приемом препарата Раеном® проконсультируйтесь с лечащим врачом:

- если у Вас имеются нарушения ритма сердца (такие как, неправильный сердечный ритм, ощущение сердцебиения, усиление боли в груди) или постоянная форма фибрилляции предсердий (тип нарушения сердечного ритма), или выявлено отклонение от нормы на электрокардиограмме (ЭКГ) − «синдром удлиненного интервала QT»;
- если у Вас отмечаются такие симптомы, как утомляемость, головокружение или одышка (что может свидетельствовать о слишком сильном снижении частоты сердечных сокращений);
- если у Вас имеются симптомы, которые могут свидетельствовать о фибрилляции предсердий (необычно частый пульс в состоянии покоя (частота сердечного ритма в состоянии покоя более 110 ударов в минуту) или выявлены другие типы аритмий, связанные с функцией синусового узла;
- если Вы недавно перенесли инсульт (нарушение мозгового кровообращения);
- если у Вас очень низкое или умеренно низкое артериальное давление;
- если у Вас неконтролируемая артериальная гипертония, особенно после изменения антигипертензивной терапии;
- если у Вас тяжелая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в сочетании с изменениями на ЭКГ («блокада ножки пучка Гиса»);
- если у Вас имеется хроническое заболевание сетчатки глаза;
- если у Вас заболевание печени умеренной степени тяжести;
- если у Вас тяжелое заболевание почек.

Если у Вас отмечается одно из вышеуказанных состояний, то проконсультируйтесь со своим лечащим врачом перед применением препарата Раеном®.

Дети и подростки
Лекарственный препарат Раеном® противопоказан для детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Другие препараты и препарат Раеном®
Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.
Обязательно сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете какой-либо из препаратов, указанных ниже, поскольку прием данных препаратов требует коррекции дозы препарата Раеном® и/или медицинского наблюдения:

- препараты, удлиняющие интервал QT на ЭКГ, которые используются для лечения нарушений сердечного ритма или других заболеваний:
  - хинидин, дизопирамид, ибутилид, соталол, амиодарон (препараты для лечения нарушений сердечного ритма),
  - бепридил (препарат для лечения стенокардии),
  - некоторые лекарственные препараты для лечения беспокойства, шизофрении или других психозов (такие как пимозид, зипразидон, сертиндол),
  - препараты для лечения малярии (такие как мефлохин или галофантрин),
  - эритромицин внутривенно (антибиотик),
  - пентамидин (противопаразитарный препарат),
  - цизаприд (применяется при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни),
- некоторые типы диуретиков, которые могут снижать уровень калия в крови, в частности, фуросемид, гидрохлоротиазид и индапамид (применяются для лечения

отеков и высокого артериального давления),
- флуконазол (противогрибковый препарат),
- рифампицин (антибиотик),
- барбитураты (препараты, назначаемые при нарушениях сна или эпилепсии),
- фенитоин (противоэпилептический препарат),
- зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (содержится в растительных препаратах для лечения депрессии).

Взаимодействие с пищей и напитками
Во время лечения препаратом Раеном® избегайте употребления грейпфрутового сока.

Беременность и грудное вскармливание
Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.
Не принимайте препарат Раеном®, если Вы беременны или планируете беременность (см. раздел "Не принимайте препарат Раеном®").
Если Вы беременны и принимали или продолжаете принимать препарат Раеном®, сообщите об этом своему лечащему врачу.
Не принимайте препарат Раеном®, если Вы кормите ребенка грудью (см. раздел "Не принимайте препарат Раеном®"). Если Вы кормите или собираетесь кормить ребенка грудью, сообщите об этом лечащему врачу, поскольку в период лечения препаратом Раеном® грудное вскармливание необходимо прекратить.
Если Вы женщина, способная к деторождению, не принимайте препарат Раеном®, пока не будете применять надежные меры контрацепции (см. раздел "Не принимайте препарат Раеном®").

Управление транспортными средствами и работа с механизмами
Прием препарата Раеном® может привести к появлению преходящих нарушений световосприятия (кратковременное ощущение повышенной яркости в ограниченной зоне поля зрения, см. "Возможные нежелательные реакции"). При возникновении таких явлений следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, если есть вероятность внезапного изменения интенсивности света, особенно при вождении ночью.

Препарат Раеном® содержит лактозу
Если у Вас имеется непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с лечащим врачом перед приемом данного препарата.

3. Прием препарата Раеном®
Всегда принимайте препарат Раеном® в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Рекомендуемая доза
Если Вы получаете лечение по поводу стабильной стенокардии
Начальная доза не должна превышать 1 таблетку препарата Раеном® 5 мг два раза в день. Если у Вас продолжают сохраняться симптомы стенокардии и доза 5 мг 2 раза в день хорошо переносится, то врач может увеличить дозу. При поддерживающей терапии доза препарата не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день. Необходимую дозу препарата назначает лечащий врач.
Обычный режим приема: по 1 таблетке утром и вечером. В некоторых случаях (например,

пациентам в возрасте 75 лет и старше) лечащий врач может назначить половину дозы, то есть половину таблетки Раеном® 5 мг (что соответствует 2,5 мг ивабрадина) утром и половину таблетки 5 мг вечером.
Если Вы получаете лечение по поводу хронической сердечной недостаточности
Обычная рекомендуемая начальная доза препарата Раеном® − 1 таблетка 5 мг 2 раза в день. При необходимости дозу можно повысить до 1 таблетки 7,5 мг 2 раза в день. Необходимую дозу препарата назначает лечащий врач.
Обычный режим приема: по 1 таблетке утром и вечером. В некоторых случаях (например, пациентам в возрасте 75 лет и старше) лечащий врач может назначить половину дозы, то есть половину таблетки Раеном® 5 мг (что соответствует 2,5 мг ивабрадина) утром и половину таблетки 5 мг вечером.

Путь и (или) способ введения
Препарат Раеном® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи.
Таблетку Раеном® 5 мг можно разделить на равные дозы.

Продолжительность терапии
Продолжительность терапии определяется врачом.

Если Вы приняли препарата Раеном® больше, чем следовало
После приема слишком большой дозы препарата Раеном® Вы можете почувствовать одышку или слабость вследствие чрезмерного снижения частоты сердечных сокращений. В этом случае немедленно обратитесь к лечащему врачу.

Если Вы забыли принять препарат Раеном®
Если Вы забыли принять препарат Раеном®, примите следующую дозу в обычное время. Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенный прием.

Если Вы прекратили прием препарата Раеном®
Поскольку лечение стенокардии или хронической сердечной недостаточности обычно длится в течение всей жизни, Вам следует проконсультироваться с лечащим врачом, прежде чем прекращать прием препарата.
Если действие препарата Раеном® кажется Вам слишком сильным или слишком слабым, обратитесь к лечащему врачу.
При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.

4. Возможные нежелательные реакции
Подобно всем лекарственным препаратам, препарат Раеном® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Наиболее частые нежелательные реакции, возникающие при приеме данного препарата, связаны с его механизмом действия и зависят от дозы:

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):
Зрительные нарушения световосприятия (кратковременное ощущение повышенной яркости света, чаще всего вызванное резкими изменениями освещенности). Они также могут быть описаны как ореол, цветовые вспышки, разложение изображения на отдельные части или множественные изображения. Эти явления обычно появляются в течение первых двух месяцев лечения, и затем могут появляться повторно; они исчезают на фоне продолжения лечения или после прекращения лечения.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):
Изменения в работе сердца (симптомы замедления сердечного ритма).
Обычно они возникают в первые 2–3 месяца лечения.

Другие нежелательные реакции:
Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):
Нерегулярные быстрые сокращения сердца, аномальное восприятие сердцебиения, аномальное быстрое сердцебиение, неконтролируемое артериальное давление, головная боль, головокружение и нечеткость зрения (расплывчатость).

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):
Ощущение сердцебиения и внеочередные сердечные сокращения (нарушение ритма), тошнота, запор, диарея, боль в животе, ощущение кружения (вертиго), затрудненное дыхание (одышка), мышечные спазмы, изменения лабораторных параметров: повышение концентрации мочевой кислоты в крови, повышенное содержание эозинофилов (один из видов клеток крови − белых кровяных телец) и повышение концентрации креатинина в плазме крови (продукт обмена в мышечной ткани), покраснение кожи, кожная сыпь, низкое артериальное давление, обморок, ощущение усталости, ощущение слабости, изменения на ЭКГ, двоение в глазах, нарушение зрения.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):
Крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек (отек лица, языка или горла, который может сопровождаться затруднением дыхания или глотания), общее плохое самочувствие.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10000):
Неритмичное сердцебиение.

Сообщение о нежелательных реакциях
Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или работником аптеки. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация: «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»
109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20
pharm@roszdravnadzor.gov.ru
https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Отдел фармаконадзора
+375-17-242-00-29
rcpl@rceth.by
https://rceth.by

5. Хранение препарата Раеном®
Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на блистерной упаковке и картонной пачке после слов «Годен до».
Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения
Препарат Раеном® содержит:
Действующим веществом является ивабрадина гидробромид.
Раеном®, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит ивабрадина гидробромид – 5,863 мг (эквивалентно ивабрадину 5 мг).
Раеном®, 7,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит ивабрадина гидробромид – 8,795 мг (эквивалентно ивабрадину 7,5 мг).
Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:
лактоза, маннитол (Е421), мальтодекстрин, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный (Е551), магния стеарат.
Пленочная оболочка: Опадрай* розовый содержит: поливиниловый спирт (Е1203), тальк (Е553b), титана диоксид (Е171),макрогол-3350 (Е1521), метакриловой кислоты сополимер (тип С), краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172), натрия гидрокарбонат (Е500).
*Код Опадрая − 200F240001.

Внешний вид препарата Раеном® и содержимое его упаковки
Раеном®, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Светло-оранжевые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «СК3» на одной стороне и риской для деления на другой стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.
Раеном®, 7,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Светло-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «СК4» на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

По 14 таблеток в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Держатель регистрационного удостоверения
ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия
Телефон: +36-1-431-4000
Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

Производитель
Гедеон Рихтер Румыния А.О.,
540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует

обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация
Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»
119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 (495) 363-39-50
Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь
220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375-17-272-64-87
Телефон, факс: +375-17-215-25-21
Электронный адрес: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации
Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза: https://eec.eaeunion.org.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Раеном, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ивабрадин.

Раеном, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит ивабрадина гидробромид – 5,863 мг (эквивалентно ивабрадину 5 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата*:* каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 44,607 мг лактозы.

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

Каждая таблетка содержит ивабрадина гидробромид – 8,795 мг (эквивалентно ивабрадину 7,5 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 41,675 мг лактозы.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Раеном, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Светло-оранжевые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «СК3» на одной стороне и риской для деления на другой стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

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

Светло-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «СК4» на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Раеном показан к применению у взрослых старше 18 лет.

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, включая бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 Раеном 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 Раеном в дозе 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 2 раза в день. Поддерживающая доза препарата Раеном не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день.

Применение препарата Раеном 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 Раеном 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 Раеном – вплоть до 2,5 мг (по ½ таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел 4.4). Если при

снижении дозы препарата Раеном ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Терапия хронической сердечной недостаточности

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

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

После двух недель применения суточная доза препарата Раеном 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 ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки.

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

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

Если у пациентов, получающих препарат Раеном в дозе 2,5 мг (по ½ 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 может быть увеличена.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Раеном составляет 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата Раеном.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина (КК) более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата Раеном составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел 5.2). В зависимости от терапевтического эффекта через 3–4 недели применения доза препарата Раеном может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

Из-за недостаточного количества клинических данных по применению ивабрадина у пациентов с КК менее 15 мл/мин, препарат Раеном следует применять с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности рекомендуется обычный режим дозирования.

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

Препарат Раеном противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку применение ивабрадина у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации ивабрадина в плазме крови) (см. разделы 4.3 и 5.2).

Дети

Прием препарата в возрасте до 18 лет противопоказан (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не установлены) (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Препарат Раеном следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. раздел 5.2).

Таблетка препарата Раеном 5 мг может быть разделена по риске на две равные дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 4.5 и 5.2).
– Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС (см. раздел 4.5).
– Беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел 4.6).
– Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не установлены).
– Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При следующих заболеваниях/состояниях препарат следует применять с осторожностью: умеренно выраженная печеночная недостаточность (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT (см. раздел 4.5.); 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 калийнесберегающими диуретиками (см. раздел 4.5.).

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 осложнений (например, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) у пациентов со стенокардией (см. раздел 5.1).

Контроль ЧСС

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии ивабрадином или при принятии решения о титрации дозы ивабрадина у пациента, получающего препарат, должна быть выполнена оценка ЧСС в покое одним из следующих способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Такая оценка также должна быть проведена у пациентов с низкой ЧСС (особенно если ЧСС становится менее 50 уд/мин), или после снижения дозы ивабрадина (см. раздел 4.2).

Нарушения сердечного ритма

Ивабрадин неэффективен для лечения или профилактики нарушений сердечного ритма. Эффективность ивабрадина снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Ивабрадин не рекомендуется применять пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими аритмиями, влияющими на функцию синусового узла.

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий (см. раздел 4.8). Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

Во время терапии ивабрадином 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 включить мониторирование ЭКГ. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий и о необходимости обратиться к врачу в случае появления таких симптомов.

Если во время терапии ивабрадином у пациента возникла фибрилляция предсердий, следует тщательным образом пересмотреть отношение ожидаемой пользы к возможному риску дальнейшего применения ивабрадина.

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

Применение у пациентов с брадикардией

Препарат Раеном противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин (см. раздел 4.3.). 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 Раеном. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Раеном следует прекратить (см. раздел 4.2.).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Раеном совместно с блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК), такими как верапамил или дилтиазем, урежающими ЧСС, противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.5.). 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 5.1.).

Хроническая сердечная недостаточность

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

Инсульт

Не рекомендуется применение препарата Раеном непосредственно после перенесенного инсульта, т.к. отсутствуют данные по применению ивабрадина в данный период.

Функции зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел 5.1.). В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку, хотя влияние ивабрадина на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) неизвестно. При возникновении неожиданных нарушений зрительных функций следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Раеном. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки *(retinitis pigmentosa)* препарат Раеном следует принимать с осторожностью.

Меры предосторожности при применении

Артериальная гипотензия

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

Препарат Раеном противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.) (см. раздел 4.3).

Фибрилляция предсердий – нарушения сердечного ритма

Не доказано увеличение риска развития выраженной брадикардии на фоне приема

ивабрадина 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 Раеном следует прекратить за 24 часа до ее проведения.

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

Препарат Раеном не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5). При необходимости такой терапии необходим строгий контроль ЭКГ.

Снижение частоты сердечных сокращений, в том числе вследствие приема препарата Раеном, 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 ивабрадин (7,1%), в сравнении с группой плацебо (6,1%). Такие случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии; они носили временный характер и не влияли на эффективность ивабрадина. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих ивабрадин, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени.

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию препаратом Раеном следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.2).

Тяжелая почечная недостаточность

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические виды взаимодействия

Одновременное применение не рекомендуется:

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 4.4.).

Одновременное применение с осторожностью

Калийнесберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые»): 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 виды взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (изофермент CYP3A4)

Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450 (CYP3A4) только 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) изофермента 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 снижают концентрацию ивабрадина в плазме крови. Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может приводить к увеличению риска развития выраженной брадикардии (см. раздел 4.4.).

Одновременное применение противопоказано

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь,

джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. раздел 4.3.). Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают среднюю концентрацию 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. Одновременное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила противопоказано (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение не рекомендуется

Грейпфрутовый сок

При одновременном применении с грейпфрутовым соком отмечалось повышение экспозиции ивабрадина в 2 раза. Во время терапии препаратом Раеном употребление грейпфрутового сока не рекомендуется.

Одновременное применение, требующее осторожности

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

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

Индукторы изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, барбитураты, фенитоин и лекарственные средства, содержащие Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*) могут снижать концентрацию в плазме крови ивабрадина и его активность и потребовать подбора более высокой дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum),* было отмечено двукратное снижение AUC ивабрадина. Одновременное применение лекарственных средств, содержащих Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*, и ивабрадина не рекомендуется.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Отсутствует клинически значимое влияние на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении с ингибиторами протонной помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил), ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (симвастатин), БМКК производных дигидропиридинового ряда

(амлодипин, лацидипин), дигоксином и варфарином.

Ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Одновременное применение ивабрадина и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов, диуретиков, антагонистов альдостерона, нитратов короткого и пролонгированного действия, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, фибратов, ингибиторов протонной помпы, гипогликемических средств для приема внутрь, ацетилсалициловой кислоты и других антиагрегантных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать надежные меры контрацепции в период лечения ивабрадином (см. раздел 4.3.).

Беременность

Препарат Раеном противопоказан для применения при беременности.

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

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Лактация

Применение препарата Раеном 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальное исследование по оценке влияния ивабрадина на способность управлять транспортными средствами было проведено с участием здоровых добровольцев. По его результатам способность управлять автотранспортом не изменялась. Однако в пострегистрационном периоде встречались случаи ухудшения способности управлять транспортными средствами из-за симптомов, связанных с нарушением зрения.

Ивабрадин может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде

фотопсии (см. раздел 4.8).

Возможное возникновение подобного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении транспортными средствами или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме ивабрадина, изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия, носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по классам систем органов с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту оценить невозможно на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль (особенно в первый месяц терапии), головокружение, возможно связанное с брадикардией
	Нечасто	Обморок, возможно связанный с брадикардией
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Изменения световосприятия (фосфены)
	Часто	Нечеткость зрения
	Нечасто	Диплопия, нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ), желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий
	Нечасто	Ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия
	Очень редко	AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Неконтролируемое изменение АД
	Нечасто	Выраженное снижение АД, возможно, связанное с

		брадикардией
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Тошнота, запор, диарея, боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница
	Нечасто	Эритема, кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Спазмы мышц
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения, повышенная утомляемость, возможно связанные с брадикардией
	Редко	Недомогание, возможно связанное с брадикардией
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ

Описание отдельных нежелательных реакций

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 картинки 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 фотопсий прекращалось на фоне продолжения терапии (в 77,5% случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1% пациентов появление фотопсий явилось причиной изменения их образа жизни или отказа от лечения.

Брадикардия отмечалась 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.

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация: «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»

109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

+375-17-242-00-29

rcpl@rceth.by

https://rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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 временного водителя ритма сердца.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство.

Код АТХ: C01EB17.

Механизм действия

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 4.8).

Фармакодинамические эффекты

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 4.8).

При назначении ивабрадина в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее 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 предсердно-желудочковым 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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, был установлен дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 до 7,5 мг 2 раза в сутки 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 внутрь 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 CYP3A4.

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 приема 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 отмечены 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

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 приемом пищи (см. раздел 4.2).

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%).

Биотрансформация

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 P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. разделы 4.4. и 4.5).

Элиминация

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 неизмененном виде.

Линейность (нелинейность)

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

Почечная недостаточность

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 4.2).

Печеночная недостаточность

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 ивабрадина у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.3)**.**

Лица пожилого 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 4.2).

Фармакокинетическая – фармакодинамическая зависимость

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 CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.3, 4.4 и 4.5).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактоза

маннитол (Е421)

мальтодекстрин

кроскармеллоза натрия

кремния диоксид коллоидный (Е551)

магния стеарат

Состав пленочной оболочки:

Опадрай* розовый содержит:

поливиниловый спирт (Е1203),

тальк (E553b),

титана диоксид (E171),

макрогол-3350 (E1521),

метакриловой кислоты сополимер (тип С),

краситель железа оксид желтый (E172),

краситель железа оксид красный (E172),

натрия гидрокарбонат (E500)

* Код Опадрая − 200F240001

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия, ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронный адрес: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001265)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28 сентября 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Раеном доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.