ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Кораксан® 5 мг (Coraxan® 5 mg)

Кораксан® 7,5 мг (Coraxan® 7.5 mg)

Склад:

діюча речовина: ivabradine;

1 таблетка містить 5 мг івабрадину, що відповідає 5,39 мг івабрадину гідрохлориду, або 7,5 мг івабрадину, що відповідає 8,085 мг івабрадину гідрохлориду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: гліцерин, гіпромелоза, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), макрогол 6000, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Кораксан® 5 мг: таблетка довгастої форми, вкрита плівковою оболонкою оранжево-рожевого кольору, з насічками на обох краях і тисненням «5» з одного боку та « » - з іншого.

Кораксан® 7,5 мг: таблетка трикутної форми, вкрита плівковою оболонкою оранжево-рожевого кольору, з тисненням «7.5» з одного боку та « » − з іншого.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби.
Код АТХ С01Е В17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Івабрадин – це речовина, яка виключно знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування I_f-потоку, що контролює спонтанну діастолічну деполяризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин діє виключно на синусовий вузол та не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну і

внутрішньошлуночкову провідність, скоротність міокарда й реполяризацію шлуночків.

Івабрадин також може взаємодіяти з I_h-потоком сітківки ока, які схожі за структурою з I_f-потоком синусового вузла серця. Це лежить в основі розвитку тимчасового порушення світлосприйняття внаслідок зменшення реакції сітківки на яскраві світлові стимули. При появі тригерних обставин (раптова зміна освітлення) часткове інгібування івабрадином I_h-потоку може призвести до несподіваного виникнення у пацієнтів зорових феноменів. Зорові феномени (фосфени) описують як тимчасове підвищення яскравості на обмеженій ділянці поля зору (див. розділ «Побічні реакції»).

Фармакодинамічні ефекти.

Основною фармакодинамічною властивістю івабрадину є вибіркове дозозалежне зниження ЧСС. Аналіз зменшення ЧСС при застосуванні івабрадину в дозах < 20 мг двічі на добу показав тенденцію до виникнення ефекту плато, що знижує ризик виникнення тяжкої брадикардії < 40 уд./хв (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні івабрадину у рекомендованих терапевтичних дозах (5–7,5 мг двічі на добу) ЧСС знижується приблизно на 10 уд./хв у стані спокою та при навантаженні. Це зменшує роботу серця та споживання кисню міокардом. Івабрадин не впливає на внутрішньосерцеву провідність, скоротність міокарда (негативний інотропний ефект відсутній) та реполяризацію шлуночків:

· у клінічних електрофізіологічних дослідженнях івабрадин не впливав на атріовентрикулярну або інтравентрикулярну провідність або на коригований інтервал QT;

· у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка [ФВЛШ] становить 30–45 %) івабрадин не виявляв будь-якого негативного впливу на показники ФВЛШ.

Клінічна ефективність та безпека.

Антиангінальну та антиішемічну ефективність івабрадину було доведено у ході п’яти подвійно сліпих рандомізованих досліджень (у трьох – порівнювали з плацебо та по одному – з атенололом та амлодипіном). У цих дослідженнях брали участь 4111 пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, 2617 з яких приймали івабрадин.

Івабрадин у дозі 5 мг двічі на добу довів свою ефективність за показниками тестів з фізичним навантаженням впродовж 3–4 тижнів лікування. Додаткові переваги збільшення дози івабрадину до 7,5 мг двічі на добу були доведені у ході контрольованого порівняльного дослідження з атенололом: тривалість тесту з фізичним навантаженням у міждозовий період збільшилася на 1 хвилину після місяця лікування івабрадином у дозі 5 мг двічі на добу; через три місяці після підвищення дози до 7,5 мг двічі на добу спостерігалося подальше збільшення тривалості навантаження ще майже на 25 с. У ході цього дослідження антиангінальні та антиішемічні властивості івабрадину були підтверджені у пацієнтів віком ≥ 65 років. Ефективність івабрадину в дозах 5 та 7,5 мг двічі на добу була сталою у всіх дослідженнях за показниками тестів з фізичним навантаженням (загальна тривалість навантаження, час до виникнення лімітуючої стенокардії, час до розвитку нападу стенокардії, час до розвитку депресії сегмента ST на 1 мм) та супроводжувалася зменшенням кількості нападів стенокардії приблизно на 70 %. Режим дозування івабрадину двічі на добу забезпечував стабільну ефективну дію протягом 24 годин.

У ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження за участю 889 пацієнтів

івабрадин, що призначався додатково до атенололу в дозі 50 мг на добу, показав додаткову ефективність усіх показників тестів з фізичним навантаженням у міждозовий період (через 12 годин після прийому).

Дослідження продемонстрували, що ефективність івабрадину повністю зберігається впродовж 3–4 місяців лікування. Під час цих досліджень не спостерігалося випадків фармакологічної толерантності (втрати ефективності) або ефекту «відміни» після раптового припинення лікування. Антиангінальна та антиішемічна ефективність івабрадину були пов'язані з дозозалежним зменшенням ЧСС і достовірним зниженням подвійного добутку (ПД), що відображає потребу міокарда у кисні, у спокої та під час фізичного навантаження (ПД = ЧСС × систолічний артеріальний тиск [САТ]). Вплив івабрадину на артеріальний тиск (АТ) та резистентність периферичних судин був мінімальним та не мав клінічного значення.

Дослідження тривалістю 1 рік за участю 713 пацієнтів підтвердило стійкий ефект івабрадину щодо зниження ЧСС та продемонструвало відсутність впливу івабрадину на метаболізм глюкози та ліпідів.

У хворих на цукровий діабет (n = 457) було підтверджено антиішемічну та антиангінальну ефективність і безпеку застосування івабрадину.

У широкомасштабному дослідженні BEAUTIFUL з вивчення захворюваності та смертності за участю 10 917 осіб з ішемічною хворобою серця й дисфункцією лівого шлуночка (ФВЛШ < 40 %) івабрадин призначався на тлі оптимальної базисної терапії (86,9 % пацієнтів отримували β-блокатори). Основним критерієм ефективності (первинна комбінована кінцева точка) була загальна кількість випадків кардіоваскулярної смерті, госпіталізацій внаслідок інфаркту міокарда (ІМ), а також з приводу виникнення або погіршення серцевої недостатності (СН). Дослідження показало відсутність достовірної різниці у зниженні первинної комбінованої кінцевої точки між групами івабрадину та плацебо як у загальній популяції (відносний ризик [ВР] 1,00; p = 0,94), так і при аналізі даних підгрупи пацієнтів із ЧСС ≥ 70 уд./хв (ВР 0,91; p = 0,17). Проте у групі хворих із ЧСС ≥ 70 уд./хв, які приймали івабрадин, частота госпіталізацій у зв'язку з летальним та нелетальним ІМ зменшилася на 36 % (p = 0,001), а реваскуляризації коронарних судин – на 30 % (p = 0,016).

Субаналіз даних у підгрупі пацієнтів із симптомною стенокардією (n = 1507) показав, що первинна кінцева точка знизилася на 24 % у групі івабрадину (p = 0,05). Ця перевага була зумовлена в основному значним зменшенням частоти госпіталізацій внаслідок ІМ (42 %; p = 0,021). Зниження частоти госпіталізацій у зв'язку з летальним та нелетальним ІМ було ще суттєвішим (73 %; p = 0,002) у групі пацієнтів з лімітуючою стенокардією та ЧСС ≥ 70 уд./хв.

У широкомасштабному дослідженні SIGNIFY з вивчення захворюваності та смертності за участю 19 102 пацієнтів з ішемічною хворобою серця без клінічних ознак серцевої недостатності (ФВЛШ > 40 %) івабрадин призначався на тлі оптимальної базисної терапії. В цьому дослідженні застосовувалась терапевтична схема з вищим дозуванням, ніж затверджене (початкова доза – 7,5 мг двічі на добу [5 мг двічі на добу для пацієнтів віком понад 75 років] та титрація дози до 10 мг двічі на добу). Основним критерієм ефективності була комбінована первинна кінцева точка, яка складалась із загальної кількості випадків серцево-судинної смерті або нелетального інфаркту міокарда. Дослідження не виявило різниці за частотою виникнення комбінованої первинної кінцевої точки між групами івабрадину та плацебо (ВР 1,08; p = 0,197). Брадикардія спостерігалась у 17,9 % пацієнтів групи івабрадину (2,1 % в групі плацебо). Під час дослідження 7,1 % пацієнтів отримували верапаміл, дилтіазем або інгібітори CYP3A4 сильної дії.

Незначне статистично достовірне збільшення частоти виникнення комбінованої первинної

кінцевої точки спостерігалось у попередньо визначеній підгрупі пацієнтів зі стенокардією II класу або вище за класифікацією Канадського товариства серцево-судинних захворювань (CCS) (n = 12 049) (3,4 % випадків на рік проти 2,9 %, ВР 1,18; p = 0,018); але в підгрупі загальної популяції пацієнтів зі стенокардією класу CCS ≥ I такого ефекту виявлено не було (n = 14 286) (ВР 1,11; p = 0,110).

Використання у дослідженні вищої за затверджену дози частково пояснює одержані результати.

SHIFT – багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження захворюваності та смертності, яке включало 6505 дорослих пацієнтів зі стабільною хронічною СН (ХСН) і дисфункцією лівого шлуночка (ФВЛШ ≤ 35 %). У дослідженні брали участь хворі із систолічною ХСН II–IV функціональних класів (за класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]) тривалістю ≥ 4 тижнів та ЧСС ≥ 70 уд./хв у стані спокою.

Пацієнти отримували стандартну терапію, включаючи застосування β-блокаторів (89 %), інгібіторів АПФ та/або антагоністів ангіотензину II (91 %), діуретиків (83 %) і антагоністів альдостерону (60 %). У групі івабрадину 67 % пацієнтів отримували лікарський засіб у дозі 7,5 мг двічі на добу. Медіана спостереження - 22,9 місяця. Лікування івабрадином асоціювалося зі зниженням ЧСС у середньому на 15 уд./хв порівняно з вихідним значенням 80 уд./хв. Різниця у ЧСС між групами івабрадину та плацебо становила 10,8 уд./хв після 28 днів прийому, 9,1 уд./хв - 12 місяців та 8,3 уд./хв - 24 місяців.

Це дослідження продемонструвало клінічно та статистично достовірне зниження частоти виникнення комбінованої первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних подій та госпіталізація з приводу погіршення СН) на 18 % (ВР 0,82, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,75–0,90; p < 0,0001). Абсолютне зменшення ВР становило 4,2 %. Ефект від лікування івабрадином був очевидним вже у перші 3 місяці терапії. Результати комбінованої первинної кінцевої точки головним чином були обумовлені кінцевими точками СН, госпіталізації з приводу погіршення СН (абсолютне зменшення ВР - 4,7 %) та смертей від СН (абсолютне зменшення ВР - 1,1 %).

Вплив терапії івабрадином на комбіновану первинну кінцеву точку, її компоненти та вторинні кінцеві точки

	Івабрадин (N = 3241) n (%)	Плацебо (N = 3264) n (%)	ВР (95 % ДІ)	p-значення
Комбінована первинна кінцева точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 (0,75–0,90)	< 0,0001
Компоненти первинної кінцевої точки:				
· смерть внаслідок серцево-судинних подій;	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 (0,80–1,03)	0,128
· госпіталізація з приводу погіршення СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 (0,66–0,83)	< 0,0001
Інші вторинні кінцеві точки:				
· смерть з будь-якої причини;	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 (0,80–1,02)	0,092
· смерть, викликана СН;	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 (0,58–0,94)	0,014
· госпіталізації з будь-якої причини;	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 (0,82–0,96)	0,003
· госпіталізації з приводу серцево-судинного захворювання	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 (0,78–0,92)	0,0002

Зменшення частоти виникнення комбінованої первинної кінцевої точки спостерігалося незалежно від статі, класу NYHA, ішемічної або неішемічної етіології СН та наявності супутнього захворювання (цукрового діабету або артеріальної гіпертензії) в анамнезі пацієнта.

В підгрупі пацієнтів із ЧСС ≥ 75 уд./хв (n = 4150) спостерігалось значне зниження частоти виникнення первинної кінцевої точки на 24 % (ВР 0,76, 95 % ДІ 0,68–0,85; p < 0,0001) та інших вторинних кінцевих точок, включаючи смерть з будь-якої причини (ВР 0,83, 95 % ДІ 0,72–0,96; p < 0,0109) і смерть внаслідок серцево-судинних подій (ВР 0,83, 95 % ДІ 0,71–0,97; p < 0,0166). Профіль безпеки івабрадину в цій підгрупі пацієнтів відповідає такому у загальній популяції.

Це дослідження продемонструвало достовірне зниження частоти виникнення комбінованої первинної кінцевої точки в загальній групі пацієнтів, які отримували терапію β-блокаторами (ВР 0,85, 95 % ДІ 0,76–0,94). В підгрупі пацієнтів із ЧСС ≥ 75 уд./хв, які приймали β-блокатори в рекомендованих дозах, не було виявлено статистично достовірного впливу на комбіновану первинну кінцеву точку (ВР 0,97, 95 % ДІ 0,74–1,28) та інші вторинні кінцеві точки, включаючи госпіталізацію з приводу погіршення СН (ВР 0,79, 95 % ДІ 0,56–1,10) або смерть від СН (ВР 0,69, 95 % ДІ 0,31–1,53).

У 887 (28 %) хворих групи івабрадину відмічалося достовірне покращання функціонального класу (за класифікацією NYHA) порівняно з 776 (24 %) пацієнтами групи плацебо (p = 0,001).

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 97 пацієнтів дані, отримані під час спеціальних офтальмологічних досліджень, метою яких була документальна фіксація функції систем колбочок та паличок і висхідного візуального шляху (за допомогою аналізу електроретинограми, статичних та кінетичних зорових полів, кольорового зору, гостроти зору), у пацієнтів, які застосовували івабрадин для лікування хронічної стабільної стенокардії протягом 3 років, не підтвердили будь-якої ретинальної токсичності.

Педіатричні пацієнти.

Було проведено рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване дослідження за участю 116 педіатричних пацієнтів (17 з яких були віком 6–12 місяців, 36 — віком 1–3 роки та 63 — віком 3–18 років) з ХСН та дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) на тлі оптимальної терапії; 74 пацієнти отримували івабрадин (співвідношення щодо групи плацебо 2:1).

Початкова доза у підгрупі пацієнтів віком 6–12 місяців становила 0,02 мг/кг два рази на день (2 р/д), у підгрупі пацієнтів віком 1–3 роки та віком 3–18 років з масою тіла < 40 кг — 0,05 мг/кг 2 р/д, а у підгрупі пацієнтів віком 3–18 років з масою тіла ≥ 40 кг — 2,5 мг 2 р/д. Дозу підбирали залежно від терапевтичної відповіді, а максимальні дози становили 0,2 мг/кг 2 р/д, 0,3 мг/кг 2 р/д та 15 мг/кг 2 р/д відповідно. У цьому дослідженні івабрадин застосовували у вигляді орального розчину або таблеток 2 р/д. Відсутність фармакокінетичної відмінності між цими двома лікарськими формами було показано у відкритому рандомізованому двоперіодному перехресному дослідженні за участю 24 здорових дорослих добровольців.

Зниження ЧСС на 20 % без брадикардії було досягнуто у 69,9 % пацієнтів групи івабрадину порівняно з 12,2 % пацієнтів групи плацебо протягом періоду титрування від 2 до 8 тижнів (співвідношення шансів: E = 17,24, 95 % ДІ 5,91–50,30).

Середні дози івабрадину, що дозволяли досягти 20 % відновлення ЧСС, становили 0,13 ± 0,04 мг/кг 2 р/д, 0,10 ± 0,04 мг/кг 2 р/д та 4,1 ± 2,2 мг 2 р/д у підгрупах пацієнтів віком 1–3 роки, віком 3–18 років з масою тіла < 40 кг та віком 3–18 років з масою тіла ≥ 40 кг

відповідно.

Середня ФВЛШ зросла з 31,8 % до 45,3 % при М012 у групі івабрадину порівняно зі зростанням з 35,4 % до 42,3 % у групі плацебо. Покращення за класифікацією NYHA спостерігалося у 37,7 % пацієнтів, які отримували івабрадин, порівняно з 25,0 % пацієнтів у групі плацебо. Ці покращення не були статистично значущими.

Профіль безпеки протягом 1 року був подібним до профілю дорослих пацієнтів з ХСН.

Дослідження довготривалого впливу івабрадину на ріст, статевий та загальний розвиток, а також довготривалого ефекту терапії івабрадину на зниження серцево-судинної захворюваності та смертності у педіатричних пацієнтів не проводились.

Європейське агентство з лікарських засобів скасувало зобов'язання подавати результати досліджень лікарського засобу Кораксан® у всіх підгрупах педіатричної популяції при лікуванні стенокардії та у дітей віком від 0 до 6 місяців при лікуванні ХСН.

Фармакокінетика.

У фізіологічних умовах івабрадин швидко вивільняється та має високу розчинність у воді (> 10 мг/мл). Івабрадин є S-енантіомером, який не показав біоконверсії *in vivo*. Основним активним метаболітом івабрадину є N-десметильований дериват.

Абсорбція та біодоступність. Після перорального прийому івабрадин швидко та майже повністю всмоктується. При застосуванні натще максимальна концентрація (C_{max}) в плазмі крові досягається приблизно через 1 годину. Абсолютна біодоступність івабрадину становить майже 40 %, що зумовлено ефектом першого проходження через травний тракт та печінку. Приймання препарату одночасно з їжею уповільнює абсорбцію приблизно на 1 годину та підвищує концентрацію в плазмі на 20–30 %. Щоб уникнути інтраіндивідуальних коливань концентрації івабрадину в плазмі крові, препарат рекомендовано приймати під час вживання їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Приблизно 70 % івабрадину зв'язується з протеїнами плазми крові. Об'єм розподілу у стадії стабільної рівноваги становить близько 100 л. При тривалому застосуванні рекомендованої початкової дози 5 мг двічі на добу C_{max} у плазмі становить приблизно 22 нг/мл (CV = 29 %). Середня концентрація в плазмі у стадії стабільної концентрації дорівнює 10 нг/мл (CV = 38 %).

Біотрансформація. Івабрадин екстенсивно метаболізується в печінці та кишечнику шляхом окиснення системою цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4). Основним активним метаболітом івабрадину є його N-десметильований дериват (S18982), концентрація якого становить 40 % від концентрації івабрадину гідрохлориду. Основний активний метаболіт також метаболізується системою цитохрому CYP3A4. Івабрадин має низьку спорідненість з CYP3A4, не активує та не інгібує його, а отже, вірогідно, не змінюватиме метаболізм CYP3A4 або його концентрацію у плазмі крові. Проте інгібітори та стимулятори CYP3A4 можуть значною мірою впливати на концентрацію івабрадину в плазмі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Виведення. Основний період напіввиведення івабрадину становить 2 години (70–75 % показника площі під кривою на графіку залежності концентрації препарату в крові від часу спостереження [AUC]), ефективний період напіввиведення − 11 годин. Загальний кліренс

івабрадину – 400 мл/хв, а нирковий кліренс івабрадину – 70 мл/хв. Екскреція метаболітів відбувається однаковою мірою з сечею та калом. Приблизно 4 % активної речовини виводяться з сечею у незміненому вигляді.

Лінійність/нелінійність. Кінетика івабрадину для доз 0,5–24 мг є лінійною.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку (від 65–75 років): фармакокінетичні параметри (AUC та C_{max}) у хворих даної вікової групи не відрізняються від фармакокінетичних параметрів у загальній популяції пацієнтів.

Ниркова недостатність: вплив ниркової недостатності (кліренс креатиніну 15–60 мл/хв) на кінетику івабрадину є мінімальним з огляду на невелику частку ниркового кліренсу (близько 20 %) від загального кліренсу івабрадину та його основного метаболіту S18982 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність: у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня тяжкості незв'язана AUC івабрадину та основного активного метаболіту були на 20 % вищими, ніж у хворих із нормальною функцією печінки. Кількість даних щодо фармакокінетики івабрадину у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю є недостатньою; щодо хворих на тяжку печінкову недостатність ці дані відсутні (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

Педіатричні пацієнти: фармакокінетичний профіль івабрадину у пацієнтів з ХСН віком від 6 місяців до 18 років подібний до такого у дорослих пацієнтів при титруванні дози з урахуванням віку та маси тіла.

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Аналіз співвідношення фармакокінетики й фармакодинаміки продемонстрував лінійну залежність зменшення ЧСС від збільшення концентрації івабрадину та його активного метаболіту в плазмі крові для доз 15-20 мг двічі на добу. При застосуванні більших доз зниження ЧСС стає непропорційним до концентрації івабрадину у плазмі і має тенденцію досягати плато. Висока концентрація івабрадину в плазмі може бути зумовлена застосуванням івабрадину у комбінації із сильними інгібіторами CYP3A4, що може призвести до значного зменшення ЧСС, проте ризик знижується при застосуванні івабрадину у комбінації з інгібіторами CYP3A4 помірної сили (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка івабрадину у пацієнтів віком від 6 місяців до 18 років з ХСН подібне до такого у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.

Кораксан® показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд./хв. Препарат слід призначати:

- пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β-адреноблокаторів;

- у комбінації з β-адреноблокаторами пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози β-адреноблокаторів.

Лікування хронічної серцевої недостатності.

Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності) у дорослих пацієнтів із симптомною хронічною серцевою недостатністю, синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд./хв.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин.

· ЧСС у стані спокою < 70 уд./хв до початку лікування.

· Кардіогенний шок.

· Гострий інфаркт міокарда.

- Тяжка артеріальна гіпотензія (АТ < 90/50 мм рт. ст.).
- Тяжка печінкова недостатність.
- Синдром слабкості синусового вузла.
- Синоатріальна блокада.
- Нестабільна або гостра серцева недостатність.
- Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму).

· Нестабільна стенокардія.

· AV-блокада III ступеня.

- Комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»).
- Одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом, які належать до інгібіторів CYP3A4 помірної дії, що мають властивості знижувати ЧСС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Вагітність, період годування груддю та жінки репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Нерекомендовані комбінації.

Препарати, що подовжують інтервал QT:

· Кардіоваскулярні: хінідин, дизопірамід, бепридил, соталол, ібутилід, аміодарон.

· Некардіоваскулярні: пімозид, зипразидон, сертиндол, мефлоквін, галофантрин, пентамідин, цизаприд, еритроміцин внутрішньовенний.

Слід уникати одночасного застосування івабрадину та кардіоваскулярних і некардіоваскулярних препаратів, що подовжують інтервал QT, оскільки зменшення ЧСС може посилити пролонгацію інтервалу QT. За необхідності такої комбінації слід забезпечити ретельний моніторинг серцевої діяльності (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні.

Салуретики (тіазидні та петльові). Гіпокаліємія може підвищувати ризик розвитку аритмії. Івабрадин може спричинити виникнення брадикардії, комбінація якої з гіпокаліємію може спровокувати аритмію тяжкого ступеня, особливо у пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT, як вродженого, так і спричиненого лікарськими засобами.

Фармакокінетичні взаємодії.

Цитохром Р450 3А4 (CYP3A4). Івабрадин метаболізується тільки за допомогою цитохрому CYP3A4 та є дуже слабким інгібітором цього цитохрому. Було підтверджено, що івабрадин не впливає на метаболізм та концентрацію в плазмі крові інших похідних CYP3A4 (слабких, помірних та сильних). Інгібітори та стимулятори CYP3A4 схильні до взаємодії з івабрадином, що має клінічно значущий вплив на його метаболізм і фармакокінетику. Дослідження, у яких вивчали взаємодії препаратів, підтвердили, що інгібітори CYP3A4 підвищують концентрацію івабрадину в плазмі крові, у той час як індуктори CYP3A4 знижують її. Збільшення концентрації івабрадину в плазмі крові може підвищити ризик розвитку надмірної брадикардії (див. розділ «Особливості застосування»).

Протипоказані комбінації.

Протипоказане одночасне застосування івабрадину і таких сильних інгібіторів CYP3A4, як протигрибкові препарати, що належать до похідних азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) та нефазодон (див. розділ «Протипоказання»). Такі сильні інгібітори CYP3A4, як кетоконазол (200 мг/добу) та джозаміцин (по 1 г двічі на добу) підвищують середню концентрацію івабрадину в плазмі крові у 7–8 разів.

Інгібітори CYP3A4 помірної дії. Спеціальні дослідження за участю здорових добровольців та пацієнтів показали, що комбінація івабрадину з препаратами, що знижують ЧСС, такими як дилтіазем та верапаміл, призводить до підвищення концентрації івабрадину (в 2–3 рази за показником AUC) та додаткового зниження ЧСС на 5 уд./хв. Одночасне застосування івабрадину та цих лікарських засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Нерекомендовані комбінації.

Грейпфрутовий сік. Одночасний прийом грейпфрутового соку та івабрадину вдвічі збільшує концентрацію останнього в плазмі крові. Тому слід уникати споживання грейпфрутового соку.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні.

Інші інгібітори CYP3A4 помірної дії (наприклад флуконазол). Одночасне застосування з івабрадином можна розпочати з дози 2,5 мг двічі на добу, якщо ЧСС у стані спокою > 70 уд./хв. Необхідно проводити моніторинг ЧСС.

Стимулятори CYP3A4 – рифампіцин, барбітурати, фенітоїн, звіробій (*Hypericum perforatum*). Одночасне застосування цих препаратів з івабрадином може призвести до зменшення концентрації останнього та його ефективності, внаслідок чого виникне потреба коригувати дозу івабрадину. При одночасному застосуванні івабрадину в дозі 10 мг двічі на добу та звіробою концентрація івабрадину знижується вдвічі. Тому слід уникати застосування звіробою під час лікування івабрадином.

Інші комбінації.

Спеціальні дослідження, у яких вивчали взаємодії препаратів, показали відсутність клінічно значущого впливу на фармакокінетику та фармакодинаміку івабрадину таких лікарських засобів: інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол), силденафіл, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (симвастатин), дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, лацидипін), дигоксин та варфарин. Дослідження також довели, що івабрадин не чинить будь-якого клінічно значимого впливу на фармакокінетику симвастатину, амлодипіну, лацидипіну, на фармакокінетику та фармакодинаміку дигоксину й варфарину, а також на фармакодинаміку аспірину.

Клінічні дослідження III фази підтвердили можливість застосовувати івабрадин з інгібіторами АПФ, антагоністами ангіотензину II, β-блокаторами, діуретиками, антагоністами альдостерону, нітратами короткої та тривалої дії, інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, фібратами, інгібіторами протонної помпи, пероральними протидіабетичними засобами, аспірином й іншими антитромботичними препаратами.

Особливості застосування.

Особливі застереження.

Недостатній сприятливий вплив на клінічні наслідки захворювання у пацієнтів з симптоматичною хронічною стабільною стенокардією. Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії, оскільки лікування івабрадином не продемонструвало сприятливого впливу на зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (таких як інфаркт міокарда або смерть внаслідок серцево-судинних подій) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Вимірювання ЧСС. Зважаючи на можливість суттєвого коливання ЧСС, при визначенні ЧСС у стані спокою перед початком лікування та у разі необхідності проведення титрації дози у пацієнтів, які приймають івабрадин, слід проводити серійні вимірювання ЧСС, ЕКГ або цілодобовий амбулаторний моніторинг. Це також стосується пацієнтів з низьким рівнем ЧСС, особливо якщо ЧСС знижується до < 50 уд./хв, або після зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Аритмії. Івабрадин не призначають для профілактики та лікування аритмій. Якщо під час терапії івабрадином у пацієнта виникає тахіаритмія (вентрикулярна чи суправентрикулярна), прийом івабрадину вже не є доцільним. Саме тому івабрадин не рекомендовано застосовувати

пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла.

У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь (див. розділ «Побічні реакції»). Фібриляція передсердь виникає частіше у пацієнтів, які одночасно застосовують аміодарон або сильнодіючі антиаритмічні лікарські засоби I класу. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний контроль за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії (пароксизмальної або персистуючої) з проведенням ЕКГ-моніторингу, якщо це клінічно обґрунтовано (погіршення симптомів стенокардії, пальпітація, нерегулярний пульс). Пацієнти мають бути попереджені про ознаки та симптоми фібриляції передсердь та проінформовані про необхідність повідомляти свого лікаря про їх виникнення. Якщо під час лікування виникає фібриляція передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином з урахуванням співвідношення користь/ризик.

Пацієнти із ХСН, порушеннями внутрішньошлуночкової провідності (блокада лівої ніжки пучка Гіса, блокада правої ніжки пучка Гіса) та шлуночковою десинхронізацією повинні знаходитися під ретельним наглядом.

Пацієнти з AV-блокадою II ступеня. Таким пацієнтам івабрадин не рекомендований.

Пацієнти з низькою ЧСС. Не слід призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить < 70 уд./хв (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час терапії ЧСС у спокої знижується до < 50 уд./хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії (запаморочення, слабкість, артеріальна гіпотензія), дозу необхідно поступово зменшити або припинити прийом препарату, якщо ЧСС лишається < 50 уд./хв або симптоми брадикардії тривають (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація з блокаторами кальцієвих каналів. Застосовувати івабрадин разом із блокаторами кальцієвих каналів, які зменшують ЧСС, такими як верапаміл або дилтіазем, протипоказано (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Повідомлень про небезпеку застосування івабрадину з нітратами короткої та тривалої дії, дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (амлодипін) не надходило. Додаткова ефективність івабрадину у комбінації з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів не досліджувалась (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Хронічна серцева недостатність. При прийнятті рішення про початок терапії івабрадином при СН необхідно оцінити стан пацієнта. Лікування можливе тільки за умови, якщо СН є стабільною. Хворим на ХСН IV функціонального класу (за класифікацією NYHA) івабрадин слід застосовувати з обережністю через обмежену кількість даних щодо цієї популяції.

Інсульт. Івабрадин не рекомендовано призначати хворим відразу ж після перенесеного інсульту, через те що дослідження за участю такої групи пацієнтів не проводились.

Зорова функція. Івабрадин впливає на функцію сітківки ока. Немає доказів токсичного впливу довготривалого лікування івабрадином на сітківку (див. розділ «Фармакодинаміка»). У разі виникнення будь-якого непередбачуваного порушення зорової функції лікування необхідно припинити. З обережністю слід призначати івабрадин пацієнтам з пігментним ретинітом.

Запобіжні заходи при застосуванні.

Пацієнти з артеріальною гіпотензією. Через відсутність достатньої кількості даних про застосування івабрадину пацієнтами з артеріальною гіпотензією легкого та помірного ступеня тяжкості таким хворим слід застосовувати його з обережністю. Івабрадин протипоказаний

пацієнтам з тяжкою артеріальною гіпотензією (АТ < 90/50 мм рт. ст.) (див. розділ «Протипоказання»).

Фібриляція передсердь. Кардіоаритмії. Доказів ризику виникнення тяжкої брадикардії у разі відновлення синусового ритму при проведенні фармакологічної кардіоверсії у пацієнтів, які лікувалися івабрадином, немає. Проте у зв'язку з відсутністю достатньої кількості даних проводити DC-кардіоверсію (яка не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину.

Пацієнти, які мають пролонгований інтервал QT вродженого ґенезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT. Таким хворим слід уникати застосування івабрадину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі необхідності призначення івабрадину вищезазначеним пацієнтам рекомендований ретельний кардіологічний моніторинг. Зменшення ЧСС внаслідок застосування івабрадину може посилити подовження інтервалу QT, що асоціюється з виникненням аритмій тяжкого ступеня, особливо пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні. У ході дослідження SHIFT у пацієнтів, які застосовували івабрадин, спостерігалось більше епізодів підвищення АТ (7,1 %) порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (6,1 %). Ці епізоди частіше виникали невдовзі після змін у лікуванні артеріальної гіпертензії, були тимчасовими та не впливали на терапевтичний ефект івабрадину. У разі впровадження змін у терапії пацієнтів із ХСН під час застосування івабрадину АТ слід контролювати через певні проміжки часу (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини. До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не слід його застосовувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку. Під час лікування жінкам репродуктивного віку слід застосовувати належні засоби контрацепції.

Вагітність. Дані щодо застосування івабрадину вагітними жінками відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах виявили токсичний вплив івабрадину на репродуктивну функцію, а також наявність ембріотоксичної та тератогенної дії. Потенційний ризик для людей невідомий. Тому застосування івабрадину під час вагітності протипоказане.

Годування груддю. Дослідження на тваринах продемонстрували, що івабрадин проникає у грудне молоко. Тому застосування івабрадину під час годування груддю протипоказане.

Жінкам, які потребують лікування івабрадином, слід припинити годування груддю та обрати інший спосіб годування дитини.

Фертильність. У ході досліджень на щурах впливу івабрадину на фертильність самок та самців виявлено не було.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У ході цільового дослідження за участю здорових добровольців було доведено, що івабрадин не впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Однак у післяреєстраційний період повідомлялося про випадки порушення здатності керувати автомобілем через зорові симптоми. Застосування івабрадину може спричинити тимчасове виникнення зорових феноменів, здебільшого у вигляді фосфенів, які зазвичай з'являються внаслідок раптової зміни інтенсивності світла. Це необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем, особливо вночі, та роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Кораксан® призначають дорослим.

Таблетки приймають перорально два рази на добу: вранці та ввечері під час їди.

Таблетку препарату Кораксан® 5 мг можна розділити на рівні дози.

Таблетка препарату Кораксан® 7,5 мг не підлягає поділу.

Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.

Рішення щодо початку лікування або проведення титрації дозування рекомендовано приймати за наявності результатів серійних вимірювань ЧСС, ЕКГ або цілодобового амбулаторного моніторингу.

У пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг двічі на добу. Якщо у пацієнтів, які приймають івабрадин по 2,5 або 5 мг двічі на добу, після 3–4 тижнів лікування тривають симптоми стабільної стенокардії, дозу івабрадину можна збільшити до наступної, за умови гарної переносимості початкової дози та якщо ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд./хв. Підтримуюча доза не повинна перевищувати 7,5 мг двічі на добу.

У разі відсутності поліпшення симптомів стенокардії протягом 3 місяців після початку лікування прийом івабрадину слід припинити.

Крім того, слід розглядати можливість припинення терапії у разі, якщо відповідь на симптоматичне лікування є незначною та відсутнє клінічно значуще зниження ЧСС у стані спокою протягом 3 місяців лікування.

Якщо під час лікування ЧСС знижується до < 50 уд./хв у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії (запаморочення, слабкість, артеріальна гіпотензія), дозу необхідно поступово зменшити, включаючи можливість застосування найнижчої дози 2,5 мг двічі на добу ($^1/_2$ таблетки препарату Кораксан® 5 мг двічі на добу). Після зменшення дози слід контролювати ЧСС (див. розділ «Особливості застосування»). Прийом препарату слід припинити, якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв або якщо симптоми брадикардії тривають, незважаючи на зменшення дози.

Лікування хронічної серцевої недостатності.

Лікування має бути ініційоване тільки пацієнтам зі стабільною СН за призначенням лікаря з досвідом лікування ХСН.

Рекомендована початкова доза івабрадину становить 5 мг двічі на добу. Після 2-тижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні > 60 уд./хв у стані спокою; або дозу необхідно знизити до 2,5 мг двічі на добу (½ таблетки препарату Кораксан® 5 мг двічі на добу), якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією (запаморочення, слабкість, артеріальна гіпотензія). Якщо ЧСС знаходиться в діапазоні 50–60 уд./хв, дозу івабрадину 5 мг двічі на добу залишають незміненою.

Якщо під час лікування ЧСС знижується до < 50 уд./хв у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, при застосуванні івабрадину по 7,5 або 5 мг двічі на добу необхідно поступово знизити дозу до наступної меншої. Якщо ЧСС є постійно > 60 уд./хв у стані спокою, пацієнтам, які приймають івабрадин по 2,5 або 5 мг двічі на добу, слід поступово підвищити дозу до наступної більшої.

Застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування ЧСС залишається < 50 уд./хв або симптоми брадикардії тривають (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів віком від 75 років лікування починають з меншої початкової дози (2,5 мг двічі на добу, тобто ½ таблетки препарату Кораксан® 5 мг двічі на добу). За необхідності подальшого зменшення ЧСС дозу можна поступово підвищити.

Порушення функції нирок. Пацієнти, у яких кліренс креатиніну > 15 мл/хв, не потребують корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика»). Через відсутність достатньої кількості даних хворим із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв івабрадин слід призначати з обережністю.

Порушення функції печінки. Пацієнти з печінковою недостатністю легкого ступеня тяжкості не потребують корекції дози. З обережністю призначають івабрадин пацієнтам з помірною печінковою недостатністю. Івабрадин протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю у зв’язку з відсутністю досліджень за участю цієї групи хворих, а також через можливість значного збільшення концентрації препарату в крові (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування івабрадину дітям (віком до 18 років) не встановлені. Наявні на цей час дані щодо лікування ХСН наведені в підрозділах «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетитика», але жодних рекомендацій із дозування дати неможливо. Стосовно симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії інформації немає.

Передозування.

Передозування івабрадином може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії (див. розділ

«Побічні реакції»). Тяжкі форми брадикардії потребують симптоматичної терапії у спеціалізованих закладах. У разі виникнення брадикардії з порушенням гемодинамічних показників рекомендовано застосування внутрішньовенних β-стимулюючих засобів, таких як ізопреналін. У вкрай тяжких випадках можна розглянути питання про тимчасове використання електрокардіостимулятора.

Побічні реакції.

Івабрадин вивчався у ході клінічних досліджень за участю приблизно 45 000 осіб.

Найчастіші побічні реакції івабрадину – зорові феномени (фосфени) та брадикардія – є дозозалежними та зумовлені його фармакологічним механізмом дії.

Під час лікування препаратом можуть виявлятися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто (³ 1/10); часто (³ 1/100, < 1/10); нечасто (³ 1/1000, < 1/100); рідко (³ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (неможливо визначити згідно з наявною інформацією).

З боку системи крові та лімфатичної системи. Нечасто: еозинофілія.

З боку обміну речовин, метаболізму. Нечасто: підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові.

Неврологічні розлади. Часто: головний біль, зазвичай під час першого місяця лікування; запаморочення, вірогідно пов'язане з брадикардією. Нечасто*: непритомність, вірогідно пов'язана з брадикардією.

З боку органів зору. Дуже часто: зорові феномени (фосфени). Часто: розмитий зір. Нечасто*: диплопія, порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату. Нечасто: вертиго.

Кардіальні порушення. Часто: брадикардія; AV-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ); шлуночкова екстрасистолія; фібриляція передсердь. Нечасто: пальпітація, надшлуночкова екстрасистолія. Дуже рідко: AV-блокада II та III ступеня; синдром слабкості синусового вузла.

З боку судин. Часто: неконтрольований кров'яний тиск. Нечасто*: артеріальна гіпотензія, вірогідно пов'язана з брадикардією.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння. Нечасто: диспное.

З боку шлунково-кишкового тракту. Нечасто: нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці*.

З боку шкіри і підшкірної клітковини. Нечасто*: ангіоедема; висипання. Рідко*: еритема, свербіж, кропив'янка.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини. Нечасто: м'язові спазми.

Загальні розлади. Нечасто*: астенія, вірогідно пов'язана з брадикардією; втома, вірогідно пов'язана з брадикардією. Рідко*: нездужання, вірогідно пов'язане з брадикардією.

Дослідження. Нечасто: підвищення рівня креатиніну в плазмі крові; подовження інтервалу QT на ЕКГ.

* Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

_

Опис деяких побічних реакцій.

Зорові феномени (фосфени) спостерігались у 14,5 % пацієнтів у вигляді тимчасового підвищення яскравості на обмеженій ділянці поля зору. Зазвичай їхнє виникнення зумовлене раптовою зміною інтенсивності світла. Фосфени також описують як ореол, декомпозицію зображення (стробоскопічний та калейдоскопічний ефекти), яскраві кольорові спалахи або багатократне зображення (персистенція сітківки). Фосфени виникають переважно протягом двох перших місяців лікування та можуть повторюватися пізніше. Повідомлялося здебільшого про легку або помірну інтенсивність фосфенів. Усі фосфени минали під час лікування або після його припинення, більшість (77,5 %) – протягом терапії. Менш ніж 1 % пацієнтів потребували змін звичайної діяльності або відміни лікування через виникнення фосфенів.

Брадикардія спостерігалась у 3,3 % пацієнтів, особливо упродовж перших 2–3 місяців з початку лікування. Тяжку форму брадикардії з ЧСС ≤ 40 уд./хв мали 0,5 % пацієнтів.

У дослідженні SIGNIFY фібриляція передсердь спостерігалась у 5,3 % пацієнтів, які приймали івабрадин, порівняно з 3,8 % пацієнтів групи плацебо. Зведений аналіз результатів усіх подвійно сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень II та III фаз тривалістю не менше 3 місяців за участю більше 40 000 пацієнтів продемонстрував, що частота виникнення фібриляції передсердь становила 4,86 % у пацієнтів, які приймали івабрадин, порівняно з 4,08 % у пацієнтів групи плацебо, що відповідає відносному ризику у 1,26, 95 % довірчий інтервал 1,15–1,39.

Звіт про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та ПВХ-плівки; по 2 або 4 блістери в коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв’є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

Виробник.

Серв’є (Ірландія) Індастріс Лтд/Servier (Ireland) Industries Ltd.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Горей Роуд, Арклоу, Ко. Віклоу, Y14 E284, Ірландія/ Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Y14 E284, Ireland.

Заявник.

ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ’Є/Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження заявника.

50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція/50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France.

У разі виникнення запитань звертайтесь до ТОВ «Серв’є Україна»: за тел. (044) 490 3441.