

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Раєном **(Raenom®)**

Склад:

діюча речовина: івабрадин (у формі івабрадину гідроброміду);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить івабрадину 5 мг, що відповідає 5,863 мг івабрадину гідроброміду, або

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить івабрадину 7,5 мг, що відповідає 8,795 мг івабрадину гідроброміду;

допоміжні речовини: лактоза, маніт (E 421), мальтодекстрин, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний (E 551), магнію стеарат;

плівкова оболонка: спирт полівініловий (E 1203), тальк (E 553b), титану діоксид (E 171), макрогол/PEG 3350 (E 1521), метакрилатний сополімер (1:1), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172), натрію гідрокарбонат (E 500).

-

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг:

світло-помаранчеві овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «СК3» з одного боку та з рискою з іншого. Розмір ~ 8,6 мм × 4,5 мм;

таблетки по 7,5 мг:

світло-помаранчеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «СК4» з одного боку, другий бік без гравіювання. Діаметр ~ 6 мм.

-

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби.

Код АТХ С01Е В17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Івабрадин – речовина, яка винятково знижує частоту серцевих скорочень, діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування I_f -каналу, що контролює спонтанну діастолічну деполяризацію на рівні синусового вузла, регулюючи частоту серцевих скорочень. Івабрадин діє винятково на синусовий вузол та не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну та інтравентрикулярну провідність, скоротність міокарда і реполяризацію шлуночків.

Івабрадин також може взаємодіяти з I_h -каналом сітківки ока, що схожий за структурою з

I_f -каналом синусового вузла серця. Це лежить в основі розвитку тимчасового порушення світлосприйняття внаслідок зменшення реакції сітківки на яскраві світлові стимули. При появі тригерних обставин (наприклад, при раптовій зміні освітлення) часткове інгібування I_h -каналу івабрадином може призвести до 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 специфічне дозозалежне зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС). Аналіз зменшення ЧСС при застосуванні доз до 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 використанні у рекомендованих терапевтичних дозах ЧСС знижується приблизно на 10 уд/хв у стані спокою та при навантаженні. Це зменшує робоче навантаження 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 із дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка [ФВЛШ] становить 30-45 %) івабрадин не проявляв будь-якого негативного впливу на показники ФВЛШ.

Клінічна ефективність та безпека.

Антиангінальну та антиішемічну ефективність івабрадину оцінювали в ході 5 подвійних сліпих рандомізованих досліджень (три порівняно з плацебо і по одному порівняно з атенололом та амлодипіном). У цих дослідженнях взяли участь 4111 пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, 2617 з яких приймали івабрадин.

Івабрадин у дозі 5 мг двічі на добу впродовж 3-4 тижнів лікування довів свою ефективність за показниками тестів із фізичним навантаженням. Було підтверджено ефективність застосування препарату в дозі 7,5 мг двічі на добу. Зокрема, додаткові переваги від збільшення дози 5 мг двічі на добу були доведені в ході контрольованого порівняльного дослідження з атенололом: загальна тривалість тесту з фізичним навантаженням у міждозовий період збільшилася приблизно на

1 хвилину після одного місяця лікування івабрадином у дозі 5 мг двічі на добу; через три місяці

після підвищення дози до 7,5 мг двічі на добу спостерігалось подальше збільшення тривалості навантаження ще майже на 25 секунд. 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 стабільною у всіх дослідженнях за показниками тестів із фізичним навантаженням (загальна тривалість навантаження, час до виникнення лімітуючої стенокардії, час до початку стенокардії, час до депресії ST-сегменту на 1 мм) і супроводжувалася зменшенням частоти нападів стенокардії приблизно на 70 %. Режим дозування івабрадину двічі на добу забезпечував стабільну ефективну дію протягом 24 годин.

У ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з участю 889 пацієнтів івабрадин, який призначали додатково до атенололу в дозі 50 мг 1 раз на добу, показав додаткову ефективність усіх показників тестів із фізичним навантаженням у міждозовий період (через

12 годин після перорального прийому).

Дослідження ефективності продемонстрували, що ефективність івабрадину повністю зберігається впродовж 3-4 місяців лікування. Під час досліджень не спостерігалось 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 значним зниженням подвійного добутку (ЧСС \times систолічний артеріальний тиск) у стані спокою та під час фізичного навантаження. Вплив івабрадину на артеріальний тиск та резистентність периферичних судин був мінімальним та не мав клінічного значення.

Було продемонстровано стійке зниження ЧСС у пацієнтів, які приймали івабрадин протягом щонайменше 1 року ($n = 713$). Впливу на метаболізм глюкози та ліпідів не спостерігалось.

У хворих на цукровий діабет ($n = 457$) було підтверджено антиангінальну та антиішемічну ефективність івабрадину з таким самим профілем безпеки, як і в загальній популяції.

У широкомасштабному дослідженні BEAUTIFUL з оцінки кінцевих показників з участю

10 917 осіб з ішемічною хворобою серця та дисфункцією лівого шлуночка (ФВЛШ < 40 %) івабрадин призначали додатково до оптимальної основної терапії (86,9 % пацієнтів отримували β -блокатори). Основним комбінованим критерієм ефективності була кількість летальних наслідків через серцево-судинну патологію, госпіталізацію з приводу гострого інфаркту міокарда (ІМ), а також з приводу виникнення або погіршення серцевої недостатності. Дослідження показало відсутність різниці у первинному комбінованому показнику між групами застосування івабрадину або плацебо (відносний ризик у групі івабрадину порівняно з групою плацебо: 1,00; $p=0,945$).

При ретроспективному аналізі у підгрупі пацієнтів із симптоматичною стенокардією на момент рандомізації ($n=1507$) не було виявлено сигналів безпеки щодо летальних наслідків через серцево-судинну патологію, госпіталізацію з приводу гострого ІМ або серцевої недостатності (івабрадин 12,0 % порівняно з плацебо 15,5 %, $p=0,05$).

У широкомасштабному дослідженні SIGNIFY з оцінки кінцевих показників з участю

19 102 пацієнтів з ішемічною хворобою серця без клінічних проявів серцевої недостатності (ФВЛШ > 40 %) івабрадин призначали додатково до оптимальної основної терапії. У цьому дослідженні застосовували терапевтичну схему з вищим дозуванням, ніж зареєстроване (початкова доза - 7,5 мг двічі на добу [5 мг двічі на добу для пацієнтів віком ≥ 75 років] та

титрація дози до 10 мг двічі на добу). Основним критерієм ефективності був комбінований показник летальних випадків унаслідок серцево-судинної патології або нелетального ІМ. Дослідження не виявило різниці у частоті виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (ПККТ) у групі івабрадину порівняно з групою плацебо (відносний ризик івабрадин/плацебо 1,08; $p=0,197$). Брадикардія спостерігалась у 17,9 % пацієнтів у групі івабрадину (2,1 % у групі плацебо). Протягом дослідження 7,1 % пацієнтів отримували верапаміл, дилтіазем або сильні інгібітори СYP 3A4.

Незначне статистично значуще підвищення частоти виникнення ПККТ спостерігалось у попередньо визначеній підгрупі пацієнтів зі стенокардією II класу або вище за класифікацією Канадського товариства серцево-судинних захворювань (CCS) ($n=12\ 049$) (річний показник 3,4 % проти 2,9 %, відносний ризик івабрадин/плацебо 1,18; $p=0,018$); але у підгрупі загальної популяції пацієнтів зі стенокардією класу $CCS \geq I$ такого ефекту виявлено не було ($n=14\ 286$) (відносний ризик івабрадин/плацебо 1,11; $p=0,110$).

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

SHIFT - багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з оцінки кінцевих результатів, яке включало 6505 дорослих пацієнтів зі стабільною хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (тривалістю ≥ 4 тижнів) II-IV функціональних класів (за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів [NYHA]), зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ ≤ 35 %) та ЧСС ≥ 70 уд/хв у стані спокою.

Пацієнти отримували стандартну терапію, включаючи застосування β -блокаторів (89 %), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та/або антагоністів ангіотензину II (91 %), діуретиків (83 %) та антиальдостеронових препаратів (60 %). У групі івабрадину 67 % пацієнтів отримували лікарський засіб у дозі 7,5 мг двічі на добу. Середня тривалість подальшого спостереження становила 22,9 місяця. Лікування івабрадином супроводжувалося зниженням ЧСС у середньому на 15 уд/хв порівняно з початковим значенням 80 уд/хв. Різниця ЧСС між групами івабрадину та плацебо становила 10,8 уд/хв після 28 днів прийому, 9,1 уд/хв - через

12 місяців та 8,3 уд/хв - через 24 місяці.

Дослідження продемонструвало клінічно та статистично значуще зниження відносного ризику виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (летальність внаслідок серцево-судинних патологій та госпіталізації з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності) на 18 % (співвідношення ризиків: 0,82, 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,75-0,90; $p<0,0001$), очевидне вже у перші 3 місяці лікування. Абсолютне зменшення ризику становило 4,2 %. Результати щодо первинної кінцевої точки здебільшого були зумовлені кінцевими точками серцевої недостатності, госпіталізації з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності (абсолютне зменшення ризику на 4,7 %) та летальних наслідків від серцевої недостатності (абсолютне зменшення ризику на 1,1 %).

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

	Івабрадин (N=3241) n (%)	Плацебо (N=3264) n (%)	Співвідношення ризиків [95 % ДІ]	p-значення
Первинна комбінована кінцева точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Компоненти комбінованої кінцевої точки:				
- Летальний наслідок через серцево-судинну патологію	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Госпіталізація з приводу погіршення перебігу СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Інші вторинні кінцеві точки:				
- Летальний наслідок з будь-якої причини	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Летальний наслідок через СН	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Госпіталізація з будь-якої причини	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Госпіталізація з приводу серцево-судинної патології	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Зменшення частоти виникнення первинної кінцевої точки спостерігалось незалежно від статі, класу NYHA, ішемічної або неішемічної етіології серцевої недостатності та наявності діабету або гіпертензії в анамнезі пацієнта.

У підгрупі пацієнтів із ЧСС ≥ 75 уд/хв (n=4150) спостерігалось значне зниження частоти виникнення первинної комбінованої кінцевої точки на 24 % (співвідношення ризиків: 0,76, 95 % ДІ [0,68; 0,85] - $p < 0,0001$) та інших вторинних кінцевих точок, включаючи летальний наслідок з будь-якої причини (співвідношення ризиків: 0,83, 95 % ДІ [0,72; 0,96] - $p = 0,0109$) і летальний наслідок через серцево-судинну патологію (співвідношення ризиків: 0,83, 95 % ДІ [0,71; 0,97] - $p = 0,0166$). Профіль безпеки івабрадину у цій підгрупі пацієнтів відповідає профілю безпеки у загальній популяції.

Дослідження продемонструвало значне зниження частоти виникнення первинної комбінованої кінцевої точки в загальній групі пацієнтів, які отримували терапію β -блокаторами (співвідношення ризиків: 0,85, 95 % ДІ [0,76; 0,94]). У підгрупі пацієнтів з ЧСС ≥ 75 уд/хв, які приймали β -блокатори в рекомендованих дозах, не було виявлено статистично значущого впливу на первинну комбіновану кінцеву точку (співвідношення ризиків: 0,97, 95 % ДІ [0,74; 1,28]) та інші вторинні кінцеві точки, зокрема госпіталізацію з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності (співвідношення ризиків: 0,79, 95 % ДІ [0,56; 1,10]) або летальний наслідок від серцевої недостатності (співвідношення ризиків: 0,69, 95 % ДІ [0,31; 1,53]).

У 887 (28 %) пацієнтів у групі івабрадину відзначалося значне покращення функціонального класу (за класифікацією NYHA) порівняно з 776 (24 %) пацієнтами в групі плацебо ($p = 0,001$).

Під час рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з участю 97 пацієнтів дані, отримані під час спеціальних офтальмологічних обстежень, спрямованих на оцінку функції систем колбочок і паличок та висхідного шляху зорових аналізаторів (електроретинограма, статичне та кінетичне поля зору, сприйняття кольорів, гострота зору) у пацієнтів, які приймали івабрадин для лікування хронічної стабільної стенокардії протягом 3 років, не

виявили токсичності для сітківки.

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 при медичному застосуванні івабрадину є N-десметильований дериват.

Абсорбція та біодоступність. Після перорального прийому івабрадин швидко та майже повністю всмоктується. При застосуванні натще максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину. Абсолютна біодоступність таблеток, вкритих плівковою оболонкою, становить близько 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 у плазмі крові на 20-30 %. Щоб зменшити інтраіндивідуальні коливання концентрації препарату, рекомендується приймати таблетки під час їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Приблизно 70 % івабрадину зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу у стадії стабільної рівноваги становить близько 100 л. При тривалому застосуванні рекомендованої дози 5 мг двічі на добу максимальна концентрація у плазмі крові становить 22 нг/мл (коефіцієнт варіації [CV] 29 %). Середня концентрація у плазмі крові у стадії стабільної рівноваги становить 10 нг/мл (CV = 38 %).

Біотрансформація. Івабрадин екстенсивно метаболізується у печінці та кишечнику шляхом окиснення системою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4). Основним активним метаболітом є

N-десметильований дериват (S 18982), концентрація якого становить 40 % від концентрації початкової сполуки. У метаболізмі цього активного метаболіту також бере участь CYP3A4. Івабрадин має низьку спорідненість із CYP3A4, не активує та не інгібує його клінічно значущою мірою, а отже, вірогідно, не змінюватиме метаболізм субстрату CYP3A4 або його концентрацію у плазмі крові. Проте сильні інгібітори та індуктори можуть суттєво впливати на концентрацію івабрадину у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Виведення. Основний період напіввиведення івабрадину становить 2 години (70-75 % площі під кривою на графіку залежності концентрації препарату у плазмі крові від часу спостереження [AUC]), а ефективний період напіввиведення – 11 годин. Загальний кліренс становить 400 мл/хв, а нирковий кліренс – 70 мл/хв. Виведення метаболітів відбувається однаковою мірою через сечу та кал. Приблизно 4 % пероральної дози виводиться із сечею у незміненому вигляді.

Лінійність/нелінійність. Кінетика івабрадину для діапазону пероральних доз 0,5-24 мг є лінійною.

Окремі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку: фармакокінетичні параметри (AUC та C_{max}) у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) та старечого віку (≥ 75 років) не відрізняються від фармакокінетичних параметрів загальної популяції пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність: вплив ниркової недостатності (кліренс креатиніну 15-60 мл/хв) на фармакокінетику івабрадину є мінімальним з огляду на невелику частку ниркового кліренсу

(близько 20 %) від загальної елімінації івабрадину та його основного метаболіту S 18982 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність: у пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (до 7 балів за класифікацією Чайлда-П'ю) AUC івабрадину та основного активного метаболіту були приблизно на 20 % вищими, ніж у пацієнтів із нормальною функцією печінки. Наявних даних недостатньо, щоб зробити висновки щодо застосування препарату пацієнтам із помірною печінковою недостатністю. Щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю ці дані відсутні (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»).

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка. Аналіз співвідношення фармакокінетики і фармакодинаміки продемонстрував майже лінійну залежність зменшення частоти серцевих скорочень від збільшення концентрації івабрадину та S 18982 у плазмі крові для доз 15-20 мг двічі на добу. При застосуванні більших доз зниження ЧСС стає непропорційним до концентрації івабрадину у плазмі крові і має тенденцію досягати плато. Висока концентрація івабрадину у плазмі крові може бути зумовлена використанням івабрадину у комбінації із сильними інгібіторами CYP3A4, що може призвести до надмірного 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»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.

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

- дорослим пацієнтам, які мають протипоказання або обмеження до застосування β -блокаторів;
- або у комбінації з β -блокаторами пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози β -блокаторів.

Лікування хронічної серцевої недостатності.

Раеном показаний пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю II-IV функціональних класів за класифікацією NYHA із систолічною дисфункцією, пацієнтам із синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 75 уд/хв, у комбінації зі стандартною терапією, у тому числі β -блокаторами, або у випадках наявності протипоказань або непереносимості β -блокаторів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин;

- частота серцевих скорочень у стані спокою < 70 уд/хв до початку лікування;
- кардіогенний шок;
- гострий інфаркт міокарда;
- тяжка артеріальна гіпотензія (< 90/50 мм рт. ст.);
- тяжка печінкова недостатність;
- синдром слабкості синусового вузла;
- синоатріальна блокада;
- нестабільна або гостра серцева недостатність;
- залежність від штучного водія ритму (ЧСС контролюється винятково за допомогою штучного водія ритму);
- нестабільна стенокардія;
- AV-блокада III ступеня;
- комбінація з інгібіторами Р450 3А4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоназол, 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 СYP3A4 помірної дії, що мають властивості знижувати ЧСС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- період вагітності або годування груддю, репродуктивний вік у жінок, які не застосовують належні заходи 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 (наприклад хінідин, дизопірамід, бепридил, соталол, ібутилід, аміодарон).
- кекардіоваскулярні (наприклад пімозид, зипразидон, сертиндол, мефлоквін, галофантрин, пентамідин, цизаприд, еритроміцин внутрішньовенний).

Слід уникати одночасного застосування івабрадину і кардіоваскулярних та

некардіоваскулярних препаратів, що подовжують інтервал QT, оскільки зменшення ЧСС може посилити подовження інтервалу QT. У разі необхідності застосування такої комбінації слід забезпечити ретельний моніторинг серцевої діяльності (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

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

Фармакокінетичні взаємодії.

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

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

Протипоказані комбінації.

Сильні інгібітори CYP3A4

Протипоказане одночасне застосування івабрадину з сильними інгібіторами CYP3A4, такими як протигрибкові препарати, що належать до похідних азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (klarитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) та нефазодон (див. розділ «Протипоказання»). Сильні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол (200 мг 1 раз на добу) та джозаміцин (по 1 г двічі на добу), підвищують середню концентрацію івабрадину у плазмі крові у 7-8 разів.

Інгібітори CYP3A4 помірної дії: спеціальні дослідження взаємодії з участю здорових добровольців та пацієнтів показали, що комбінація івабрадину з препаратами, що знижують ЧСС, такими як дилтіазем та верапаміл, призводить до підвищення концентрації івабрадину (у 2-3 рази за показником AUC) та додаткового зниження ЧСС на 5 уд/хв. Одночасне застосування івабрадину з цими лікарськими засобами протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Нерекомендовані комбінації.

Грейпфрутовий сік: одночасний прийом грейпфрутового соку та івабрадину вдвічі збільшує концентрацію препарату у плазмі крові. Тому слід уникати споживання грейпфрутового соку.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні.

Інгібітори CYP3A4 помірної дії: одночасне застосування івабрадину з іншими інгібіторами помірної дії (наприклад флуконазолом) може бути розпочате з дози 2,5 мг двічі на добу, якщо ЧСС у стані спокою перевищує 70 уд/хв; при цьому необхідно контролювати ЧСС.

Індуктори CYP3A4: індуктори CYP3A4 (наприклад рифампіцин, барбітурати, фенітоїн, звіробій (*Hypericum perforatum*)) можуть зменшити концентрацію та активність івабрадину. Одночасне застосування лікарських засобів, що індукують CYP3A4, може спричинити потребу у корекції дози івабрадину. При одночасному застосуванні івабрадину в дозі 10 мг двічі на добу та звіробою AUC івабрадину знижується вдвічі. Тому слід уникати застосування звіробою у період лікування івабрадином.

Інші комбінації.

Спеціальні дослідження, в ході яких вивчали взаємодію препаратів, показали відсутність клінічно значущого впливу на фармакокінетику та фармакодинаміку івабрадину таких лікарських засобів як: інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол), силденафіл, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (симвастатин), дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, лацидипін), дигоксин та варфарин. Крім того, івабрадин не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику симвастатину, амлодипіну, лацидипіну, на фармакокінетику та фармакодинаміку дигоксину і варфарину, а також на фармакодинаміку ацетилсаліцилової кислоти.

У клінічних дослідженнях III фази івабрадин регулярно застосовували з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністами ангіотензину II, β -блокаторами, діуретиками, антиальдостероновими препаратами, нітратами короткої та тривалої дії, інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, фібратами, інгібіторами протонної помпи, пероральними протидіабетичними засобами, ацетилсаліциловою кислотою та іншими антитромботичними препаратами; при цьому жодних проблем безпеки не відзначалося.

Особливості застосування.

Особливі застереження.

Недостатній сприятливий вплив на клінічні результати лікування пацієнтів із симптоматичною хронічною стабільною стенокардією. Раеном показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії, оскільки лікування івабрадином не продемонструвало сприятливого впливу на зниження ризику серцево-судинних явищ (наприклад інфаркту міокарда або летального наслідку через серцево-судинні патології) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Вимірювання ЧСС. Враховуючи можливість суттєвого коливання ЧСС, при визначенні ЧСС у стані спокою перед початком лікування препаратом Раеном 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 низькою ЧСС, особливо якщо ЧСС знижується до рівня менше 50 уд/хв, або після зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Аритмії. препарат Раеном не призначений для лікування або профілактики аритмій і може втрачати ефективність при виникненні у пацієнта тахіаритмії (вентрикулярної або суправентрикулярної). Отже, Раеном не рекомендується застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла.

У пацієнтів, які приймають Раеном, 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 препаратом Раеном рекомендується регулярний клінічний моніторинг за станом пацієнтів на предмет фібриляції передсердь (стійкої або пароксизмальної), 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 препаратом Раеном з урахуванням співвідношення користі та ризиків.

Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, 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. Раеном не рекомендований пацієнтам з AV-блокадою II ступеня.

Пацієнти з низькою частотою серцевих скорочень. Не слід призначати Раеном пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить < 70 уд/хв (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо під час терапії відбувається стійке зниження ЧСС у стані спокою до < 50 уд/хв або у пацієнта виникають симптоми, які є проявами брадикардії (запаморочення, слабкість, гіпотензія), дозу необхідно поступово зменшити або припинити лікування, якщо ЧСС лишається менше 50 уд/хв або симптоми брадикардії тривають (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація з блокаторами кальцієвих каналів. Одночасне застосування препарату Раеном з блокаторами кальцієвих каналів, які зменшують ЧСС, такими як верапаміл або дилтіазем, протипоказане (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Повідомлень про небезпечність застосування комбінації препарату Раеном з нітратами та дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (такими як амлодипін) не надходило. Додаткова ефективність івабрадину у комбінації з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів не встановлена (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Хронічна серцева недостатність. Лікування можливе тільки за умови, якщо серцева недостатність є стабільною. Раеном слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцевою недостатністю IV функціонального класу за класифікацією NYHA через обмежену кількість даних для цієї популяції.

Інсульт. Раеном не рекомендовано призначати хворим одразу ж після перенесеного інсульту, оскільки немає даних щодо застосування препарату у такій ситуації.

Зорова функція. Івабрадин впливає на функцію сітківки ока. Немає доказів щодо 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 препарат пацієнтам з пігментним ретинітом.

Запобіжні заходи при застосуванні.

Пацієнти з артеріальною гіпотензією. Через відсутність достатньої кількості даних Раеном слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпотензією легкого та помірного ступеня тяжкості. Раеном протипоказаний пацієнтам з тяжкою артеріальною гіпотензією (артеріальний тиск < 90/50 мм рт. ст.) (див. розділ «Протипоказання»).

Фібриляція передсердь – Кардіоаритмії. Доказів щодо ризику виникнення (надмірної) брадикардії у випадку 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 препарату Раеном.

Пацієнти, які мають пролонгований інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT. Слід уникати застосування препарату Раеном пацієнтам, які мають пролонгований інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі необхідності застосування такої комбінації пацієнтам рекомендований ретельний кардіологічний моніторинг.

Зменшення ЧСС внаслідок застосування івабрадину може посилити подовження інтервалу QT та спричинити виникнення аритмій тяжкого ступеня, зокрема, *шлуночкової тахікардії типу «пірует»*.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні. У разі внесення змін у терапію пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю під час застосування івабрадину артеріальний тиск слід контролювати через певні проміжки часу (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактозу.

Тому препарат не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними вродженими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, повна лактазна недостатність, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку. Під час лікування жінкам репродуктивного віку слід застосовувати належні заходи контрацепції (див. розділ «Протипоказання»).

Вагітність. Дані щодо застосування івабрадину вагітним жінкам відсутні або обмежені.

Дослідження на тваринах виявили токсичний вплив препарату на репродуктивну функцію. Також було виявлено наявність ембріотоксичної та тератогенної дії. Потенційний ризик для людей невідомий, тому застосування препарату Раеном у період вагітності протипоказане

(див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю. Дослідження на тваринах свідчать, що івабрадин проникає у грудне молоко. Тому застосування препарату Раеном у період годування груддю протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). 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.

Івабрадин не впливає або має незначний вплив на здатність працювати з механізмами.

У ході цільового дослідження з участю здорових добровольців було доведено, що івабрадин не впливає на здатність керувати автотранспортом. Однак у післяреєстраційний період повідомляли про випадки порушення здатності керувати автомобілем через симптоми з боку зору. Застосування івабрадину може спричинити тимчасове виникнення зорових феноменів, здебільшого у вигляді фосфенів (див. розділ «Побічні реакції»). Можливість виникнення таких зорових феноменів необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем та роботі з механізмами у ситуаціях, коли інтенсивність світла може раптово змінюватися, особливо при керуванні вночі.

Спосіб застосування та дози.

Залежно від необхідної дози слід призначати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які містять 5 мг або 7,5 мг івабрадину.

Раеном слід призначати дорослим пацієнтам.

Раеном, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг можна розділити на рівні дози.

Раеном, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 7,5 мг не підлягають поділу.

Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.

Рішення щодо початку лікування або титрації дози рекомендовано приймати при наявності результатів послідовних вимірювань ЧСС, ЕКГ або цілодобового амбулаторного моніторингу.

У пацієнтів віком до 75 років початкова доза препарату Раеном 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 симптоми не зникають, 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 препарату Раеном слід припинити.

Крім того, слід розглянути 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 рівня менше 50 уд/хв у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії (запаморочення, слабкість, гіпотензія), дозу необхідно поступово зменшити, включаючи можливість застосування найнижчої дози 2,5 мг двічі на добу (половина таблетки 5 мг двічі на добу). Після зменшення дози слід контролювати ЧСС (див. розділ «Особливості застосування»). Прийом препарату слід припинити, якщо ЧСС залишається на рівні менше 50 уд/хв, або якщо симптоми брадикардії тривають, незважаючи на зменшення дози.

Лікування хронічної серцевої недостатності.

Лікування має бути ініційоване тільки пацієнтам зі стабільною серцевою недостатністю. Рекомендується, щоб призначення робив лікар з досвідом лікування хронічної серцевої недостатності.

Рекомендована початкова доза препарату Раеном становить 5 мг двічі на добу. Після двотижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу, якщо ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд/хв; або зменшити до 2,5 мг двічі на добу (половина таблетки 5 мг двічі на добу), якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд/хв у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією (запаморочення, слабкість, гіпотензія). Якщо ЧСС знаходиться у діапазоні 50-60 уд/хв, дозу 5 мг двічі на добу залишати незмінною.

Якщо під час лікування відзначається стійке зниження ЧСС у стані спокою до < 50 уд/хв або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, при застосуванні івабрадину по 7,5 або 5 мг двічі на добу, необхідно зменшити 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. Для пацієнтів віком від 75 років лікування розпочинати з меншої початкової дози (2,5 мг двічі на добу, тобто половина таблетки 5 мг двічі на добу). У разі необхідності дозу можна поступово підвищити.

Порушення функції нирок. Пацієнти з нирковою недостатністю та кліренсом креатиніну більше 15 мл/хв не потребують корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дані щодо застосування препарату пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв відсутні. Таким пацієнтам івабрадин слід застосовувати з обережністю.

Порушення функції печінки. Пацієнти з порушенням функції печінки легкого ступеня не потребують корекції дози. З обережністю призначати Раеном пацієнтам з порушенням функції печінки помірного ступеня. Раеном протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю тяжкого ступеня у зв'язку з відсутністю досліджень з участю цієї групи пацієнтів, а також через можливість значного збільшення системної концентрації препарату (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування.

Таблетки приймати перорально двічі на добу (вранці та ввечері) під час прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпеку та ефективність застосування івабрадину дітям (< 18 років) не досліджували. Дані відсутні.

Передозування.

Передозування 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 поганою гемодинамічною переносимістю можна розглянути доцільність застосування внутрішньовенних β -стимулювальних засобів, таких як ізопреналін. У разі необхідності можна розглянути питання про тимчасове використання електрокардіостимулятора.

Побічні реакції.

Найчастіші побічні реакції івабрадину – зорові феномени (фосфени) (14,5 %) та брадикардія (3,3 %) є дозозалежними та зумовлені фармакологічною дією препарату.

Під час клінічних досліджень виявлялися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); рідкісні ($< 1/10\ 000$); частота невідома (неможливо визначити згідно з наявною інформацією).

Клас системи органів	Частота виникнення	Переважаючий термін
З боку системи крові та лімфатичної системи	Нечасті	Еозинофілія
З боку обміну речовин, метаболізму	Нечасті	Гіперурикемія
Неврологічні розлади	Часті	Головний біль, зазвичай протягом першого місяця лікування Запаморочення, можливо, пов'язане з брадикардією
	Нечасті*	Непритомність, можливо, пов'язана з брадикардією
З боку органів зору	Дуже часті	Зорові феномени (фосфени)
	Часті	Помутніння зору
	Нечасті*	Диплопія Погіршення зору

З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Нечасті	Вертиго
З боку серця	Часті	Брадикардія
		AV-блокада I ступеня (на ЕКГ - подовження інтервалу PQ)
		Шлуночкова екстрасистолія
	Фібриляція передсердь	
	Нечасті	Пальпітація, надшлуночкова екстрасистолія, подовження інтервалу QT на ЕКГ
	Рідкісні	AV-блокада II та III ступеня
		Синдром слабкості синусового вузла
З боку судин	Часті	Неконтрольований артеріальний тиск
	Нечасті*	Гіпотензія, можливо, пов'язана з брадикардією
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Нечасті	Диспное
З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасті	Нудота
		Запор
		Діарея
		Біль в абдомінальній ділянці*
З боку шкіри і підшкірної клітковини	Нечасті*	Ангіоедема
		Висипання
	Поодинокі*	Еритема
		Свербіж
		Кропив'янка
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Нечасті	М'язові спазми
З боку нирок та сечовидільної системи	Нечасті	Підвищення рівня креатиніну у крові
Ускладнення загального характеру та реакції у місці введення	Нечасті*	Астенія, можливо, пов'язана з брадикардією
		Втома, можливо, пов'язана з брадикардією
	Поодинокі*	Нездужання, можливо, пов'язане з брадикардією

* Частота, розрахована на основі клінічних випробувань для небажаних явищ, виявлених у спонтанних повідомленнях.

Опис деяких побічних реакцій.

Зорові феномени (фосфени) спостерігалися у 14,5 % пацієнтів у вигляді тимчасового підвищення яскравості на обмеженій ділянці поля зору. Зазвичай їх виникнення зумовлене раптовою зміною інтенсивності світла. Фосфени також описують як ореол, декомпозицію зображення (стробоскопічні або калейдоскопічні ефекти), яскраві кольорові спалахи або багатократне зображення (персистенція сітківки). Фосфени виникають переважно протягом перших двох місяців лікування та можуть повторюватися пізніше. Повідомляли здебільшого про легку або помірну інтенсивність фосфенів. Усі фосфени минали під час лікування або після його припинення, більшість (77,5 %) зникали протягом терапії. Менше 1 % пацієнтів змінили повсякденну діяльність або припинили лікування через виникнення фосфенів.

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

У дослідженні SIGNIFY фібриляція передсердь спостерігалася у 5,3 % пацієнтів, які приймали івабрадин, порівняно з 3,8 % пацієнтів групи плацебо. Зведений аналіз результатів усіх подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень II/III фаз тривалістю щонайменше 3 місяці з 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 контрольної групи, що відповідає співвідношенню ризиків 1,26 при 95 % довірчому інтервалі [1,15-1,39].

У ході дослідження SHIFT у пацієнтів, які застосовували івабрадин, спостерігалася більше епізодів підвищення артеріального тиску (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.

При погіршенні будь-якої побічної реакції, зазначеної у цій інструкції, або при виникненні

будь-якої іншої реакції на препарат, не зазначеної в цій інструкції, необхідно звернутися до лікаря.

Повідомлення 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 у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері.

По 2 або 4 блістери в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Гедеон Ріхтер Румунія А.Т.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Куза Воде, 99-105, Тиргу-Муреш, жудець Муреш, 540306, Румунія.