Кораксан



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ивабрадин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с насечками с двух боковых сторон, с гравировкой на одной стороне - логотип фирмы, на другой - цифра "5".

	1 таб.
ивабрадина гидрохлорид	5.39 мг,
что соответствует содержанию ивабрадина	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 63.91 мг, магния стеарат - 0.5 мг, крахмал кукурузный - 20 мг, мальтодекстрин - 10 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 0.2 мг.

Состав пленочной оболочки: глицерол - 0.0874 мг, гипромеллоза - 1.45276 мг, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.01457 мг, краситель железа оксид красный (E172) - 0.00485 мг, макрогол 6000 - 0.09276 мг, магния стеарат - 0.0874 мг, титана диоксид (E171) - 0.26026 мг.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, треугольные, с гравировкой на одной стороне - логотип фирмы, на другой - число "7.5".

	1 таб.
ивабрадина гидрохлорид	8.085 мг,
что соответствует содержанию ивабрадина	7.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 61.215 мг, магния стеарат - 0.5 мг, крахмал кукурузный - 20 мг, мальтодекстрин - 10 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 0.2 мг.

Состав пленочной оболочки: глицерол - 0.0874 мг, гипромеллоза - 1.45276 мг, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.01457 мг, краситель железа оксид красный (E172) - 0.00485 мг, макрогол 6000 - 0.09276 мг, магния стеарат - 0.0874 мг, титана диоксид (E171) - 0.26026 мг.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ивабрадин - препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС.

Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

Ивабрадин также может взаимодействовать с Ihканалами сетчатки глаза, сходными с If 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 Ih каналов ивабрадином вызывает феномен изменения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля.

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является его способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза/сут 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).

При назначении препарата 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) или 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.

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза/сут улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3-4 недели терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7.5 мг 2 раза/сут. В частности, дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 мг до 7.5 мг 2 раза/сут был установлен в сравнительном исследовании с атенололом. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 мин уже через 1 месяц применения ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза/сут, при этом после дополнительного 3-месячного курса приема ивабрадина в дозе 7.5 мг 2 раза/сут внутрь отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 сек. 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/сут отмечалась в указанных исследованиях в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала 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/сут обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 ч.

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 ч после приема внутрь).

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

В исследованиях клинической эффективности препарата эффекты ивабрадина полностью сохранялись на протяжении 3- и 4-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 АД), причем как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели АД и ОПСС было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было продемонстрировано 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.

Не выявлено различий между группами пациентов, принимавших ивабрадин на фоне стандартной терапии, и у пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ менее 40%), 86.9% которых получали бета-адреноблокаторы, 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 и в подгруппе пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин.

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 хронической сердечной недостаточности) на 24%. Отмеченное терапевтическое преимущество достигается, в первую очередь, за счет снижения частоты госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда на 42%.

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

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35% показано клинически и статистически значимое снижение относительного риска наступления осложнений (частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН) на 18%. Абсолютное снижение риска составило 4.2%. Выраженный терапевтический эффект наблюдался через 3 мес от начала терапии.

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты 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 АПФ и/или антагонистов рецепторов ангиотензина II (91%), диуретиков (83%) и антагонистов альдостерона (60%).

Показано, что применение ивабрадина в течение 1 года может предотвратить один летальный исход или одну госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием на каждые 26 пациентов, принимающих препарат. На фоне применения ивабрадина показано улучшение функционального класса ХСН по классификации NYHA.

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

Фармакокинетика

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

Фармакокинетика ивабрадина является линейной в диапазоне доз от 0.5 до 24 мг.

Всасывание

Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ после приема внутрь. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 1 ч после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом "первого прохождения" через печень. Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 ч и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20% до 30%. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи.

Распределение

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

Метаболизм

Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только цитохрома P450 3A4 (изофермента CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40% дозы концентрации ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит в присутствии изофермента CYP3A4. Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим, маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. С другой стороны, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови.

Выведение

$T_{1/2}$ ивабрадина составляет, в среднем, 2 ч (70-75% AUC), эффективный $T_{1/2}$ - 11 ч. 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.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты пожилого и старческого возраста. Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше и общей популяции пациентов.

Нарушение функции почек. Влияние почечной недостаточности (КК от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, т.к. лишь около 20% ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками.

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

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

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

Показания к применению:

Терапия стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом:

— 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.

Хроническая сердечная недостаточность:

— для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин.

Относится к болезням:

- Сердечная недостаточность
- Синусит
- Стенокардия

Противопоказания:

— брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд./мин (до начала лечения));

— кардиогенный шок;

— острый инфаркт миокарда;

— тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. и диастолическое АД ниже 50 мм рт.ст.);

— тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— СССУ;

— синоатриальная блокада;

— нестабильная или острая сердечная недостаточность;

— наличие искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции;

— нестабильная стенокардия;

— AV-блокада III степени;

— одновременное применение с сильными 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;

— дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;

— беременность;

— период лактации и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась);

— повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелой почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин); врожденном удлинении интервала QT; одновременно с приемом лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременно с приемом умеренных ингибиторов и индукторов изоферментов CYP3A4 и грейпфрутового сока; при AV-блокаде II степени; недавно перенесенном инсульте; пигментной дегенерации сетчатки (retinitis pigmentosa); артериальной гипотензии; хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по классификации NYHA; одновременно с приемом блокаторов медленных кальциевых каналов, урежающих ЧСС, таких как верапамил или дилтиазем; одновременно с приемом некалийсберегающих диуретиков.

Способ применения и дозы:

Кораксан следует принимать внутрь 2 раза/сут, утром и вечером во время приема пищи.

При *стабильной стенокардии* рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4 недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут). Если на фоне терапии препаратом Кораксан ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин, или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан (например, до 2.5 мг (по 1/2 таб. по 5 мг) 2 раза/сут). Если при снижении дозы препарата Кораксан ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, прием препарата следует прекратить.

При *хронической сердечной недостаточности* рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин.

В случае если ЧСС стабильно не более 50 уд./мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд./мин, рекомендуется применять препарат Кораксан в дозе 5 мг 2 раза/сут.

Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, получающих препарат Кораксан в дозе 5 мг 2 раза/сут или 7.5 мг 2 раза/сут, доза препарата должна быть снижена.

Если у пациентов, получающих препарат Кораксан в дозе 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут или 5 мг 2 раза/сут, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин, доза препарата может быть увеличена.

Если ЧСС не более 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить.

У **пациентов в возрасте 75 лет и старше** рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан составляет 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата.

Пациентам с нарушением функции почек при КК более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4

недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут).

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

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется обычный режим дозирования. Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут).

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

Кораксан противопоказан **пациентам с выраженной печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)**, поскольку применение препарата у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации препарата в плазме крови).

Побочное действие:

Применение препарата изучалось в исследованиях с участием почти 14 000 пациентов. Наиболее часто побочные эффекты ивабрадина носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата.

Частота побочных реакций, которые были отмечены в клинических исследованиях, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны органов чувств: очень часто - изменения световосприятия (фотопсия): отмечалась у 14.5% пациентов и описывалась как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения в зоне зрительного поля. В основном, фотопсия появлялась в первые 2 мес лечения с последующим повторением. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Появление фотопсии прекращалось на фоне продолжения терапии (в 77.5% случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1% пациентов появление фотопсии явилось причиной отказа от лечения. Часто - нечеткость зрения; нечасто - вертиго; неуточненной частоты - диплопия, нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - брадикардия (у 3.3% пациентов, особенно в первые 2-3 мес терапии, у 0.5% пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС не более 40 уд./мин), AV-блокада I степени, желудочковая экстрасистолия, кратковременное повышение АД; нечасто - ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия; очень редко - фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, СССУ; неуточненной частоты - выраженное снижение АД, возможно, связанное с брадикардией.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - тошнота, запор, диарея**.**

Со стороны ЦНС: часто - головная боль (особенно в первый месяц терапии), головокружение, возможно связанное с брадикардией; неуточненной частоты - обморок, возможно связанный с брадикардией.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - спазмы мышц.

Со стороны лабораторных и инструментальных показателей: нечасто – гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неуточненной частоты - кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница.

Общие расстройства: неуточненной частоты - астения, повышенная утомляемость, недомогание, возможно, связанные с брадикардией.

Передозировка:

Симптомы: выраженная и продолжительная брадикардия.

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 в/в введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка искусственного водителя ритма.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Кораксан противопоказан к применению при беременности. В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении препарата при беременности.

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Применение препарата Кораксан в период грудного вскармливания противопоказано. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что ивабрадин выводится с грудным молоком. Женщинам, нуждающимся в лечении препаратами, содержащими ивабрадин, следует прекратить грудное вскармливание.

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения препаратом Кораксан.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и *лекарственных средств, удлиняющих интервал QT* (антиаритмиков: например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон, и не относящихся к антиаритмикам: например, пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для в/в введения) поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ.

Следует с осторожностью применять Кораксан с *некалийсберегающими диуретиками* (тиазидные и "петлевые" диуретики), т.к. 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.

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

Одновременное применение ивабрадина и *умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4* 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. Данные комбинации не рекомендуются.

Противопоказанные сочетания лекарственных средств

Одновременное применение ивабрадина с сильными 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. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 - кетоконазол (200 мг 1 раз/сут) или джозамицин (по 1 г 2 раза/сут) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

Сочетания лекарственных средств, требующие осторожности

Применение ивабрадина в комбинации с прочими *умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4* (например, флуконазолом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 60 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина - по 2.5 мг 2 раза/сут. Необходим контроль ЧСС.

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

Комбинированное применение с другими лекарственными средствами

Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих лекарственных средств: ингибиторов протоновой помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторов ФДЭ5 (например, силденафил), ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатин), блокаторов медленных кальциевых каналов - производных дигидропиридинового ряда (например, амлодипин,

лацидипин), дигоксина и варфарина. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонгированного действия, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, фибратами, ингибиторами протонной помпы, пероральными гипогликемическими средствами, ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантными средствами. Применение вышеперечисленных лекарственных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

Другие виды взаимодействия, требующие осторожности при совместном применении

На фоне приема *грейпфрутового сока* отмечалось повышение концентрации ивабрадина в крови в 2 раза. В период терапии препаратом Кораксан по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Особые указания и меры предосторожности:

Нарушения сердечного ритма

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

Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включать ЭКГ. Риск развития фибрилляции предсердий может быть выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан. Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

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

Применение у пациентов с брадикардией

Кораксан противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд./мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин, или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан следует прекратить.

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Кораксан совместно с блокаторами медленных кальциевых каналов, снижающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, не рекомендовано.

При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и блокаторами медленных кальциевых каналов - производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не установлено, что одновременное применение с блокаторами медленных кальциевых каналов повышает эффективность ивабрадина.

Хроническая сердечная недостаточность

Перед решением вопроса о применении препарата Кораксан течение сердечной недостаточности должно быть стабильным. Следует с осторожностью применять Кораксан у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, из-за ограниченных данных по применению препарата у этой категории пациентов.

Инсульт

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

Функции зрительного восприятия

Кораксан влияет на функцию сетчатки глаза. В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза, однако влияние препарата на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) на сегодняшний день неизвестно. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в

настоящей инструкции, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Кораксан. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат Кораксан следует принимать с осторожностью.

Вспомогательные вещества

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

Артериальная гипотензия

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

Кораксан противопоказан при выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) - сердечные аритмии

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

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

Кораксан не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. При необходимости такой терапии требуется строгий контроль ЭКГ.

Снижение ЧСС вследствие приема препарата Кораксан может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт".

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется переход на другой лекарственный препарат для контроля АД

В исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимающих Кораксан (7.1%), по сравнению с группой плацебо (6.1%). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии; они носили временный характер и не влияли на эффективность препарата Кораксан. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени.

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию препаратом Кораксан следует проводить с осторожностью.

Тяжелая почечная недостаточность

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальное исследование по оценке влияния препарата Кораксан на способность к вождению автомобиля было проведено с участием здоровых добровольцев. По его результатам способность управлять автомобилем не изменялась. Однако в пострегистрационном периоде встречались случаи ухудшения способности к управлению автотранспортом из-за симптомов, связанных с нарушением зрения.

Кораксан может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии. Возможное возникновение подобного изменения световосприятия следует принимать во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время.

При нарушениях функции почек

У **пациентов с нарушениями функции почек и КК выше 15 мл/мин** рекомендуется обычный режим дозирования.

Из-за недостатка клинических данных при **КК ниже 15 мл/мин** препарат следует назначать с осторожностью.

При нарушениях функции печени

Не требуется какого-либо изменения режима дозирования препарата при **легкой печеночной недостаточности.** Следует соблюдать осторожность при **умеренной печеночной недостаточности.** При **тяжелой печеночной недостаточности** прием препарата противопоказан, поскольку у данной группы пациентов исследования не

проводились.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов в возрасте 75 лет и старше** рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан составляет 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий хранения не требуется. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Koraksan