

# ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

## 1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Кораксан, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 5 мг  
Кораксан, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 7,5 мг

## 2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші зат: ивабрадин.

Кораксан, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 5 мг

Үлбірлі қабықпен қапталған әрбір таблетканың құрамында 5 мг ивабрадин (ивабрадин гидрохлориді түрінде 5,39 мг) болады.

Дәрілік препараттың құрамында болуын ескеру қажет қосымша заттар: 63,91 мг лактоза моногидраты (4.4-бөлімге қараңыз).

Кораксан, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 7,5 мг

Үлбірлі қабықпен қапталған әрбір таблетканың құрамында 7,5 мг ивабрадин (ивабрадин гидрохлориді түрінде 8,09 мг) болады.

Дәрілік препараттың құрамында болуын ескеру қажет қосымша заттар: 61,215 мг лактоза моногидраты (4.4-бөлімге қараңыз).

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1-бөлімде келтірілген.

## 3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Кораксан, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 5 мг

Сопақша, екі беті дөңес, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, қызғылт сары-қызғылт түсті, екі бүйір жағында кертіктері және бір жағында  және екінші жағында «5» өрнегі бар. Таблетканы екі бірдей бөлікке бөлуге болады.

Кораксан, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 7,5 мг

Үлбірлі қабықпен қапталған үшбұрышты таблеткалар, қызғылт сары-қызғылт түсті, бір жағында  және екінші жағында «7.5» өрнегі бар.

## 4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

### 4.1. Қолданылуы

*Тұрақты стенокардияны симптоматикалық емдеу*

Синуустық ырғағы қалыпты және ЖЖЖ минутына  $\geq 70$  соғатын ересек пациенттерде жүректің ишемиялық ауруы кезіндегі созылмалы тұрақты стенокардияны симптоматикалық емдеу:

- бета-адреноблокаторларды қолдануға қарсы көрсетілімдері немесе жақпаушылығы кезінде;
- бета-адреноблокатордың оңтайлы дозасы аясында тұрақты стенокардияны жеткіліксіз бақылау кезінде бета-адреноблокаторлармен біріктірілімде.

#### *Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі емі*

Бета-блокаторларды қолдануға қарсы көрсетілімдер болғанда немесе олардың жақпаушылығында немесе бета-блокаторлармен емді қамтитын стандартты еммен біріктірілімде синустық ырғағы және ЖЖЖ минутына  $\geq 75$  рет соғатын пациенттерде систолалық дисфункциямен жүретін NYHA жіктеуі бойынша жүректің II-IV класты жүректің созылмалы жеткіліксіздігі емі (5.1-бөлімді қараңыз).

## **4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

### Дозалау режимі

Түрлі дозаларды тағайындау үшін құрамында 5 мг немесе 7,5 мг ивабрадин бар үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар бар.

### **Тұрақты стенокардияны симптоматикалық емдеу**

Емді бастар алдында немесе дозаны титрлеу туралы шешім қабылдау кезінде көрсетілген тәсілдердің бірімен ЖЖЖ анықтау орындалуы тиіс: ЖЖЖ, ЭКГ сериялық өлшеуі немесе 24 сағаттық амбулаториялық бақылау. Ивабрадиннің бастапқы дозасы 75 жасқа дейінгі пациенттерде тәулігіне 2 рет 5 мг аспауы тиіс. Егер симптомдар 3-4 апта бойы сақталса, егер бастапқы доза жағымдылығы жақсы болса және тыныштықтағы ЖЖЖ минутына 60 реттен жоғары күйде қалса, препаратты тәулігіне 2 рет 2,5 мг немесе тәулігіне 2 рет 5 мг дозада қабылдаған пациенттерде доза келесі деңгейге дейін ұлғайтылуы мүмкін.

Демеуші доза тәулігіне 2 рет 7,5 мг аспауы тиіс.

Егер жақсару шамалы болса немесе емнің 3 айы ішінде ЖЖЖ клиникалық маңызды төмендеуі байқалмаса, егер стенокардия симптомдары азаймаса, препарат қолдануды тоқтату керек.

Егер ЖЖЖ препаратымен емдеу аясында тыныш күйде 50 соғу/мин кем мәнге дейін сиресе немесе пациентте бас айналу, қатты қажу немесе АҚ айқын төмендеуі сияқты брадикардиямен байланысты симптомдар пайда болса, дозаны тәулігіне 2 рет 2,5 мг дейін (5 мг-дан 1/2 таблетка) азайту қажет. Дозаны төмендеткеннен кейін ЖЖЖ бақылау қажет (4.4-бөлімді қараңыз). Егер ЖЖЖ препаратының дозасы төмендеген кезде 50 соғу/мин аз қалса немесе брадикардия симптомдары сақталса, онда препарат қабылдауды тоқтату керек.

### **Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі емі**

Ем жүректің созылмалы жеткіліксіздігінің тұрақты ағымы бар пациентте ғана басталуы мүмкін.

Ивабрадиннің ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне 10 мг құрайды (5 мг 1 таблеткадан тәулігіне 2 рет). Екі апта қолданғаннан кейін препараттың тәуліктік дозасы 15 мг дейін (7,5 мг 1 таблеткадан тәулігіне 2 рет), егер ЖЖЖ 60 соғу/мин тұрақты болса, ұлғайтылуы мүмкін. Егер ЖЖЖ 50 соғу/мин тұрақты төмен болса немесе бас айналу, қатты қажу немесе артериялық гипотензия сияқты брадикардия симптомдары байқалса, доза тәулігіне 2 рет 2,5 мг дейін (5 мг 1/2 таблеткадан) азайтылуы мүмкін.

Егер ЖЖЖ мәні 50 және 60 соғу/мин аралығындағы диапазонда болса, онда ұсынылатын демеуші доза тәулігіне 2 рет 5 мг құрайды.

Егер ЖЖЖ препаратын қолдану процесінде тыныш күйінде тұрақты 50 соғу/мин кем болса немесе пациентте брадикардия симптомдары байқалса, онда препаратты тәулігіне 2 рет 5 мг немесе тәулігіне 2 рет 7,5 мг дозада қабылдайтын пациенттерде доза неғұрлым төмен деңгейге дейін төмендетілуі тиіс. Егер препаратты тәулігіне 2 рет 2,5 мг (5 мг-ден 1/2 таблетка) немесе тәулігіне 2 рет 5 мг дозада қабылдайтын пациенттерде тыныш күйдегі ЖЖЖ тұрақты 60 соғу/мин астам болса, онда препарат дозасы ұлғайтылуы мүмкін.

Егер ЖЖЖ 50 соғу/мин аз қалса немесе пациентте брадикардия симптомдары сақталса, препарат қолдануды тоқтату керек (4.4-бөлімді қараңыз).

#### Ерекше топтағы пациенттер

##### *75 жастан асқан пациенттер*

75 жастағы және одан үлкен пациенттер үшін препараттың ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне 2 рет 2,5 мг (5 мг 1/2 таблеткадан) құрайды. Болашақта препараттың дозасын арттыруға болады.

##### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Креатинин клиренсі (КК) 15 мл/мин астам пациенттерге препараттың ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне 10 мг құрайды (5 мг 1 таблеткадан тәулігіне 2 рет) (5.2-бөлімді қараңыз). Емдік әсеріне байланысты 3-4 аптадан кейін препараттың дозасын 15 мг дейін арттыруға болады (7,5 мг 1 таблеткадан тәулігіне 2 рет).

КК 15 мл/мин кем пациенттерде препаратты қолдану бойынша клиникалық деректер жеткіліксіз болғандықтан препаратты сақтықпен қолдану керек.

##### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Жеңіл дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге әдеттегі доза режимі ұсынылады. Препаратты бауыр жеткіліксіздігі орташа пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-9 балл) қолданғанда сақ болу керек. Ивабрадин бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 9 балдан жоғары) пациенттерге қолдануға болады, өйткені мұндай пациенттерде препаратты қолдану зерттелмеген (препараттың қан плазмасындағы концентрациясының едәуір артуын күтуге болады) (4.3 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

#### Балалар

18 жасқа дейінгі балалардағы жүректің созылмалы жеткіліксіздігін емдеу үшін ивабрадиннің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Бар мәліметтер 5.1 және 5.2 бөлімдерінде сипатталған, бірақ дозалауға қатысты ұсыныстар беру мүмкін емес.

#### Қолдану тәсілі

Таблеткаларды тәулігіне 2 рет, яғни таңертең және кешке тамақтану кезінде бір таблеткадан ішке қабылдау керек (5.2-бөлімді қараңыз).

### **4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- Ивабрадинге немесе 6.1-бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;
- Тыныш күйдегі ЖЖЖ 70 соғу/мин төмен (емдеуді бастағанға дейін);
- Кардиогендік шок;

- Жедел миокард инфарктісі;
- Күрделі артериялық гипотензия (систолалық АҚ 90 мм с.б. кем және диастолалық АҚ 50 мм с.б. кем);
- Бауырдың күрделі жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 9 балдан жоғары);
- Синустық түйіннің әлсіздігі синдромы;
- Синатриалды блокада;
- Жүректің тұрақсыз немесе жедел жеткіліксіздігі;
- Электрокардиостимуляторға тәуелділік (жүрек ырғағы тек электрокардиостимулятормен қамтамасыз етілетін жағдайлар);
- Тұрақсыз стенокардия;
- II және III дәрежелі атриовентрикулярлық (AV) блокада;
- Азолдар тобының зеңге қарсы заттары (кетоконазол, итраконазол), макролидтер тобының антибиотиктері (кларитромицин, ішуге арналған эритромицин, джозамицин, телитромицин), АИТВ протеазасының тежегіштері (нелфинавир, ритонавир) және нефазодон сияқты Р450 3А4 цитохромы жүйесі изоферменттерінің күшті тежегіштерімен бір мезгілде қолдану;
- ЖЖЖ төмендету қабілеті бар орташа СҮР3А4 тежегіштері болып табылатын верапамилмен немесе дилтиаземмен бір мезгілде қолдану (4.5 және 5.2-бөлімдерді қараңыз);
- Жүктілік, бала емізу кезеңі және контрацепцияның сенімді шараларын сақтамайтын ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерде қолдану (4.6-бөлімді қараңыз);

#### **4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

##### *Айрықша нұсқаулар*

*Симптоматикалық тұрақты стенокардиясы бар пациенттерде клиникалық нәтижелерге қатысты оң әсердің жеткіліксіздігі*

Ивабрадин тұрақты стенокардияның симптоматикалық емі ретінде ғана көрсетілген, өйткені ивабрадин симптоматикалық стенокардиясы бар пациенттерде жүрек-қантамырлар оқиғаларының (мысалы, миокард инфарктісі немесе жүрек-қантамырлар салдарынан болған өлім) пайда болу жиілігіне оң әсер етпейді (5.1-бөлімді қараңыз).

##### *ЖЖЖ бақылау*

Тәулік ішінде ЖЖЖ-ның айтарлықтай құбылмалылығын ескере отырып, ем басталар алдында немесе дозаны титрлеу туралы шешім қабылдау кезінде ЖЖЖ анықтау көрсетілген тәсілдердің бірімен орындалуы тиіс: ЖЖЖ, ЭКГ сериялық өлшеу немесе 24 сағаттық амбулаториялық бақылау. Мұндай анықтау ЖЖЖ төмен пациенттерге, атап айтқанда, егер ЖЖЖ 50 соғу/мин кем төмендегенде немесе препарат дозасын төмендеткеннен кейін жүргізілуі тиіс (4.2-бөлімді қараңыз).

##### *Жүрек ырғағының бұзылуы*

Ивабрадин аритмияны емдеу немесе профилактикасы үшін тиімсіз. Оның тиімділігі тахиаритмияның дамуы аясында төмендейді (мысалы, қарыншалық немесе қарыншаүстілік тахикардия). Препарат жүрекше фибрилляциясы (жыпылықтайтын аритмия) немесе синустық түйін функциясымен байланысты аритмияның басқа түрлері бар пациенттерге ұсынылмайды.

Ивабрадин қабылдайтын пациенттерде жүрекше фибрилляциясының даму қаупі жоғары (4.8-бөлімді қараңыз). Жүрекше фибрилляциясы ивабрадинмен бір мезгілде амиодарон

немесе І класты аритмияға қарсы препараттарды қабылдаған пациенттер арасында жиі кездескен. Препаратпен емдеу кезінде жүрекшелер фибрилляциясын (пароксизмальді немесе тұрақты түрдегі) анықтау үшін пациенттерге клиникалық бақылау жүргізу керек. Клиникалық көрсетілімдер болған кезде (мысалы, стенокардия ағымының нашарлауы, жүрек қағуын сезінудің пайда болуы, жүрек ырғағының ретсіздігі) ағымдағы бақылауға ЭКГ қосу керек. Пациенттерге жүрекше фибрилляцияның белгілері мен симптомдары туралы хабарлау керек, мұндай симптомдар пайда болған жағдайда дәрігерге көріну ұсынылады. Егер ем кезінде жүрекшелердің фибрилляциясы пайда болса, ивабрадинді одан әрі қолдану кезінде күтілетін пайданың ықтимал қауіпке арақатынасы мұқият түрде қайта қаралуы тиіс.

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі және қарыншаішілік өткізгіштігі бұзылған (Гис шоғырының сол немесе оң жақ тармақ блокадасы) және қарыншаішілік диссинхрониясы бар пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

#### *Брадикардиясы бар пациенттерде қолдану*

Егер жүрек соғу жиілігін емдеуді бастамас бұрын тыныш күйде ЖЖЖ 70 соғу/мин болса, ивабрадин қолдануға болмайды (4.3-бөлімін қараңыз). Егер ЖЖЖ емі аясында тыныш күйде минутына 50 соғудан азырақ мәнге дейін сиресе немесе пациентте брадикардиямен байланысты симптомдар (бас айналу, қатты қажу немесе артериялық гипотензия сияқты) пайда болса, препарат дозасын азайту қажет. Егер ЖЖЖ препаратының дозасы төмендеген кезде минутына 50 соғудан азырақ қалса немесе брадикардиямен байланысты симптомдар сақталса, онда препарат қабылдауды тоқтату керек (4.2-бөлімді қараңыз).

#### *Антиангинальді ем құрамында біріктіріп қолдану*

Препаратты верапамил немесе дилтиазем сияқты ЖЖЖ төмендететін баяу кальций өзекшелерінің блокаторлармен (БКӨБ) бірге қолдануға болмайды (4.3 және 4.5-бөлімдерді қараңыз). Ивабрадинді нитраттармен және амлодипин сияқты дигидропиридин қатарының БКӨБ туындыларымен біріктіріп қолданған кезде жүргізілетін емнің қауіпсіздік бейінінде өзгерістер байқалған жоқ. БКӨБ-мен бір мезгілде қолдану ивабрадиннің тиімділігін арттыратыны анықталған жоқ (5.1-бөлімді қараңыз).

#### *Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі*

Препаратты жүректің тұрақты жеткіліксіздігі бар пациенттерде ғана тағайындау туралы мәселені қарастыру керек. Препаратты NYNA жіктеуі бойынша IV функционалдық класс жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерде осы пациенттер тобында қолдану бойынша шектеулі деректерге байланысты сақтықпен қолдану керек.

#### *Инсульт*

Ивабрадинді бастан өткерген инсульттен кейін бірден қабылдау ұсынылмайды, өйткені осы кезеңде препаратты қолдану жөнінде деректер жоқ.

#### *Көру қабілетінің функциялары*

Ивабрадин көз торқабығы функциясына ықпал етеді. Ивабрадинмен ұзақ мерзімді емдеудің көздің тор қабығына уытты әсері туралы мәліметтер жоқ (5.1-бөлімді қараңыз). Көру функциясының күтпеген бұзылулары орын алған жағдайда емдеуді тоқтату мәселесін қарастыру керек. Торқабық пигментті дегенерациясы бар пациенттерге (*retinitis pigmentosa*) препаратты сақтықпен қабылдау керек.

### Қолдану кезіндегі сақтық шаралары

#### *Артериялық гипотензиясы бар пациенттер*

Клиникалық деректердің жеткіліксіз болуына байланысты ивабрадинді жеңіл және орташа артериялық гипотензиясы бар пациенттерге сақтықпен тағайындау керек.

Препаратты ауыр артериялық гипотензияда қолдануға болмайды (систолалық АҚ 90 мм с.б. кем және диастолалық АҚ 50 мм с. б. кем) (4.3-бөлімді қараңыз).

#### *Жүрекшелер фибрилляциясы (жыпылықтайтын аритмия) – жүрек аритмиясы*

Фармакологиялық кардиоверсия кезінде синустық ырғақты қалпына келтіру кезінде ивабрадинді қолдану аясында айқын брадикардия даму қаупінің артуы дәлелденбеген. Дегенмен, деректердің жеткілікті санының болмауына байланысты, жоспарлы электр кардиоверсиясын кейінге қалдыру мүмкін болса, препаратты қабылдауды оны жүргізгенге дейін 24 сағат бұрын тоқтату керек.

#### *Туа біткен QT аралық синдромы бар пациенттерде немесе QT аралығын ұзартатын препараттарды қабылдайтын пациенттерде қолдану*

Препаратты туа біткен QT аралық синдромы кезінде, сондай-ақ QT аралығын ұзартатын препараттармен біріктіріп тағайындауға болмайды (4.5-бөлімді қараңыз).

Мұндай ем қажет болса, ЭКГ қатаң бақылауды қажет етеді. Жүрек жиырылу жиілігінің төмендеуі, соның ішінде ивабрадинді қолдану салдарынан болатын QT аралығының ұзаруын күшейтуі мүмкін, бұл өз кезегінде аритмияның ауыр түрінің дамуына, атап айтқанда, «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияға әкелуі мүмкін.

#### *Гипотензивті емнің өзгеруін талап ететін артериялық гипертензиясы бар пациенттер*

SHIFT зерттеуінде АҚ жоғарылау жағдайлары плацебо тобымен салыстырғанда ивабрадин (7,1%) қабылдаған пациенттер тобында жиі кездесті. Бұл жағдайлар әсіресе гипотензивті ем өзгергеннен кейін көп ұзамай кездескен, уақытша сипатта болды және ивабрадиннің тиімділігіне әсер етпеген. Ивабрадин қабылдайтын жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерде гипотензивті ем өзгерген кезде тиісті уақыт аралықтары арқылы АҚ мониторингі талап етіледі (4.8-бөлімді қараңыз).

#### *Бауырдың орташа жеткіліксіздігі*

Айқындылығы орташа бауыр жеткіліксіздігі кезінде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 9 баллдан төмен) препаратпен емді сақтықпен жүргізген жөн (4.2-бөлімді қараңыз).

#### *Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі*

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі кезінде (КК 15 мл/мин кем) препаратпен емдеуді сақтықпен жүргізген жөн.

### Қосымша заттар

Препараттың құрамына лактоза кіреді, сондықтан препарат лактаза тапшылығы, лактоза жақпаушылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы бар пациенттерге ұсынылмайды.

## **4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

## Өзара әрекеттесудің фармакодинамикалық түрлері

### *Дәрілік заттардың жағымсыз үйлесімдері*

QT аралығын ұзартатын дәрілік заттармен, мысалы:

- QT аралығын ұзартатын аритмияға қарсы дәрілер (мысалы, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон),
- аритмияға қарсы дәрілерге жатпайтын QT аралығын ұзартатын дәрілік заттар (мысалы, пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин в/і).

Ивабрадин мен көрсетілген дәрілік заттарды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек, өйткені ЖЖЖ төмендеуі QT аралығының қосымша ұзаруына әкелуі мүмкін. Осы препараттарды бірге тағайындау қажет болған жағдайда ЭКГ көрсеткіштерін мұқият бақылау керек (4.4-бөлімді қараңыз).

### *Сақтықпен қатар қолдану*

Калий сақтайтын диуретиктер (тиазидті және ілмекті диуретиктер): гипокалиемия аритмия қаупін арттыруы мүмкін. Ивабрадин брадикардияны тудыруы мүмкін болғандықтан, әсіресе туа біткен, сондай-ақ қандай да бір заттардың әсері туындатқан QT аралығының ұзаруы синдромы бар пациенттерде гипокалиемия мен брадикардияның бірігуі ауыр түрдегі аритмияның дамуына бейімдейтін фактор болып табылады.

## Өзара әрекеттесудің фармакокинетикалық түрлері

### *P450 3A4 цитохромы (CYP3A4 изоферменті)*

Ивабрадин бауырда P450 цитохромы жүйесі изоферменттерінің (CYP3A4 изоферменті) қатысуымен метаболизденеді және осы цитохромның өте әлсіз тежегіші болып табылады. Ивабрадин бауырда P450 цитохромы жүйесі изоферменттерінің (CYP3A4 изоферменті) қатысуымен метаболизденеді және осы цитохромның өте әлсіз тежегіші болып табылады. Сонымен қатар, CYP3A4 изоферментінің тежегіштері мен индукторлары ивабрадинмен өзара әрекеттесіп, оның метаболизмі мен фармакокинетикалық қасиеттеріне клиникалық маңызды әсер етуі мүмкін. Ивабрадиннің плазмалық концентрациясын CYP3A4 изофермент тежегіштері жоғарылатыны, ал CYP3A4 изоферменттінің индукторлары төмендететіні анықталды. Қан плазмасындағы ивабрадин концентрациясының жоғарылауы айқын брадикардияның даму қаупін арттыруы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

### *Дәрілік заттардың қолдануға болмайтын үйлесімі*

Ивабрадинді азол тобының зеңге қарсы дәрілері (кетоконазол, итраконазол), макролидтер тобының антибиотиктері (klarитромицин, ішуге арналған эритромицин, джозамицин, телитромицин), АИВ-протеаза тежегіштері (нелфинавир, ритонавир) және нефазодон сияқты CYP3A4 изоферментінің күшті тежегіштерімен бір мезгілде қолдануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз.). CYP3A4 изоферментінің қуатты тежегіштері – кетоконазол (тәулігіне 1 рет 200 мг) немесе джозамицин (тәулігіне 2 рет 1 г) қан плазмасындағы ивабрадиннің орташа концентрациясын 7-8 есе арттырады.

Орташа CYP3A4 тежегіштерімен: дені сау еріктілер мен пациенттерде ивабрадин мен дилтиаземді немесе верапамилді (жүрек ырғағын төмендететін дәрілер) бір мезгілде

қолдану ивабрадиннің АУС 2-3 есе артуымен және ЖЖЖ 5 соғу/мин қосымша төмендеуімен қатар жүрді. Бұндай қолданулар қарсы көрсетілімде (4.3 бөлімін қараңыз).

#### *Дәрілік заттардың жағымсыз үйлесімдері*

Грейпфрут шырыны: грейпфрут шырынын қабылдау аясында ивабрадин экспозициясының 2 есе ұлғаюы байқалды. Ивабрадинмен ем кезеңінде мүмкіндігінше грейпфрут шырынын ішуге болмайды.

#### *Сақтықты талап ететін дәрілік заттардың үйлесімі*

- СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштері. Ивабрадинді СҮРЗА4 изоферментінің басқа да орташа тежегіштерімен (мысалы, флуконазолмен) біріктіріп қолдану тыныштықта ЖЖЖ минутына 70 соғудан асқанда мүмкін болады. Ивабрадиннің ұсынылатын бастапқы дозасы – 2,5 мг тәулігіне 2 рет. ЖЖЖ бақылау қажет.

- Рифампицин, барбитураттар, фенитоин және құрамында шілтер жапырақты шайқурай бар өсімдік тектес дәрілер СҮРЗА4 изоферментінің индукторлары бірге қолданған кезде қандағы концентрацияның және ивабрадин белсенділігінің төмендеуіне алып келуі және ивабрадиннің неғұрлым жоғары дозасын таңдауды талап етуі мүмкін. Ивабрадинді және құрамында шілтер жапырақты шайқурай бар препараттарды бірге қолданған кезде ивабрадиннің АУС екі есе төмендеуі байқалды. Ивабрадинмен емдеу кезеңінде, мүмкіндігінше, құрамында Шілтер жапырақты шайқурай бар препараттар мен өнімдерді қолданудан аулақ болу керек.

#### *Басқа дәрілік заттармен біріктіріп қолдану*

Мынадай дәрілік заттарды бір мезгілде қолданғанда ивабрадиннің фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына клиникалық маңызды әсерінің болмауы көрсетілген: протонды помпа тежегіштері (омепразол, лансопразол), фосфодиэстераза-5 тежегіштері (мысалы, силденафил), ГМГ-КоА редуктаза тежегіштері (мысалы, симвастатин), БМКК, дигидропиридин қатарының туындылары (мысалы, амлодипин, лацидипин), дигоксин және варфарин. Ивабрадиннің симвастатин, амлодипин, лацидипин фармакокинетикасына, дигоксин, варфарин фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына және ацетилсалицил қышқылы фармакодинамикасына клиникалық маңызды әсер етпейтіні көрсетілген.

Ивабрадин ангиотензин өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштерімен, ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен, бета-адреноблокаторлармен, диуретиктермен, альдостерон антагонистерімен, әсер етуі қысқа және ұзаққа созылатын нитраттармен, ГМГ-КоА редуктаза тежегіштерімен, фибраттармен, протон помпасының тежегіштерімен, ішке қабылдауға арналған гипогликемиялық дәрілермен, ацетилсалицил қышқылымен және басқа антиагреганттық дәрілермен біріктіріп қолданылды. Жоғарыда аталған дәрілік заттарды қолдану жүргізілетін ем қауіпсіздік бейінінің өзгеруімен қатар жүрмеді.

## **4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация**

### Жүктілік

Кораксан препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Қазіргі уақытта препаратты жүктілік кезінде қолдану туралы деректер жеткіліксіз.

Ивабрадиннің клиникаға дейінгі зерттеулерінде эмбриуыттылық және тератогендік әсері анықталды.

### Лактация

Кораксан препаратын бала емізу кезеңінде қолдануға болмайды.

Жануарлардың қатысуымен жүргізілген зерттеулерде ивабрадиннің емшек сүтімен шығарылатындығы көрсетілген. Ивабрадині бар препараттармен емдеуді қажет ететін әйелдер бала емізуді тоқтатуы керек.

### Фертильділік

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер Кораксан препаратымен емдеу кезеңінде контрацепцияның сенімді шараларын сақтауы тиіс (4.3-бөлімді қараңыз).

## **4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер ету**

Препараттың көлік жүргізу қабілетіне әсерін бағалау бойынша арнайы зерттеу дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілді. Оның нәтижелері бойынша көлік жүргізу мүмкіндігі өзгерген жоқ. Алайда тіркеуден кейінгі кезеңде көру қабілетінің бұзылуына байланысты симптомдарға байланысты автокөлікті басқару қабілетінің нашарлау жағдайлары тіркелген.

Ивабрадин негізінен фотопсия түрінде жарық қабылдаудың уақытша өзгеруіне әкелуі мүмкін (4.8-бөлімді қараңыз).

Жарық қабылдаудағы осындай өзгерістің пайда болу мүмкіндігі, әсіресе түнгі уақытта, жарық қарқындылығының күрт өзгеруі кезінде автокөлікті немесе басқа механизмдерді басқару кезінде назарға алынуы тиіс.

## **4.8. Жағымсыз реакциялар**

### Қауіпсіздік бейініне қысқаша шолу.

Зерттеулерде препаратты қолдану шамамен 45000 пациенттің қатысуымен жүргізілді. Ивабрадинмен байланысты жиі кездесетін жағымсыз реакциялар – жарық қабылдаудағы өзгерістер (фосфендер) және брадикардия – дозаға тәуелді сипатқа ие және препараттың әсер ету механизмімен байланысты.

### Жағымсыз реакциялардың кестелік тізбесі

1 кестеде клиникалық зерттеулер барысында анықталған жағымсыз реакциялардың тізбесі берілген. Осы жағымсыз реакцияларды мынадай санаттарды пайдалана отырып, жүйелік-ағзалық кластар мен жиілігі бойынша жіктеді:

өте жиі ( $\geq 1/10$ ); жиі ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); сирек ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); сирек ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); өте сирек ( $< 1/10000$ ); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

### **1-кесте: Жағымсыз реакциялар тізбесі**

<b>Жүйелік-ағзалық класс</b>	<b>Жиілігі</b>	<b>Жағымсыз реакциялар</b>
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Эозинофилия

Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Гиперурикемия
Жүйке жүйесі бұзылулар тарапынан	Жиі	Бас ауыруы, әсіресе емнің бірінші айында бас айналу, брадикардиямен байланысты болуы мүмкін
	Жиі емес	Брадикардиямен байланысты болуы мүмкін естен тану
Көру мүшесі бұзылулар тарапынан	Өте жиі	Жарық қабылдаудың (фосфендер) өзгеруі
	Жиі	Бұлыңғыр көру
	Жиі емес	Диплопия Көру қабілетінің бұзылуы
Есту мүшесі тарапынан бұзылулар және лабиринттік бұзылулар	Жиі емес	Вертиго
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жиі	Брадикардия I дәрежелі атриовентрикулярлық блокада (ЭКГ-ға PQ аралығы ұзарған) Қарыншалық экстрасистолалар Жүрекшелер фибрилляциясы
	Жиі емес	Жүрек қағуын сезіну Қарыншаустілік экстрасистолалар
	Өте сирек	II дәрежелі атриовентрикулярлық блокада. III дәрежелі атриовентрикулярлық блокада синустық түйінінің әлсіздік синдромы
Тамырлар тарапынан бұзылулар	Жиі	Бақыланбайтын артериялық қысым
	Жиі емес	Брадикардиямен байланысты гипотензия

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Ентігу
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Жүрек айнуы Іш қатуы Диарея Іштің ауыруы
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Тері бөртпесі Ангioneвроздық ісіну
	Сирек	Терінің қышынуы Есекжем Эритема
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Бұлшықеттің түйілуі
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Жиі емес	Брадикардиямен байланысты болуы мүмкін астения Брадикардиямен байланысты болуы мүмкін қажу
	Сирек	Брадикардиямен байланысты болуы мүмкін дімкәстік
Зертханалық көрсеткіштер және басқа тексерулердің нәтижелері	Жиі емес	Қан плазмасындағы креатининнің жоғары концентрациясы ЭКГ-да QT аралығының ұзаруы

#### Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

##### *Жарық қабылдаудың (фосфендер) өзгеруі*

Жарық қабылдаудың (фосфендер) өзгеруі пациенттердің 14,5%-ында байқалды және көру өрісінің шектеулі аймағында жарықтылықтың өтпелі өзгерісі ретінде сипатталды. Әдетте, мұндай құбылыстар жарықтандыру қарқындылығының күрт өзгеруімен туындады.

Ореол түріндегі фосфендер де пайда болуы мүмкін, көрнекі суреттің жеке бөліктерге бөлінуі (стробоскопиялық және калейдоскопиялық әсерлер) ашық түсті жарқылдар немесе бірнеше кескіндер түрінде (торқабық персистенциясы) көрінеді. Негізінен, фосфендер емдеудің алғашқы екі айында пайда болды, бірақ кейіннен олар қайта пайда болуы мүмкін. Фотопсияның айқындылығы, әдетте, әлсіз немесе орташа болды. Емнің жалғасуы аясында (77,5% жағдайда) немесе ол аяқталғаннан кейін фотопсияның пайда

болуы тоқтады. Пациенттердің 1%-дан азында фотопсияның пайда болуы олардың өмір салтының өзгеруіне немесе емделуден бас тартуға себеп болды.

### *Брадикардия*

Пациенттердің 3,3%-ында, әсіресе емнің алғашқы 2-3 айында, пациенттердің 0,5%-ында жүрек соғу жиілігі 40 соғу/мин аспайтын айқын брадикардия дамыды.

Жүрекшелік фибрилляция плацебо тобындағы пациенттердің 3,8%-ымен салыстырғанда ивабрадин қабылдаған пациенттердің 5,3 %-ында байқалды. Бақылау кезеңі кемінде 3 ай клиникалық зерттеулердің біріктірілген деректерін талдауға сәйкес, жүрекшелік фибрилляция жиілігі бақылау топтарындағы 4,08% - бен салыстырғанда ивабрадин қабылдаған пациенттерде 4,86% құрады.

### Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препарат тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина және фармацевтика қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің жағымсыз реакциялары туралы ұлттық жариялау жүйелері арқылы хабарлау ұсынылады.

### ***Ресей Федерациясы***

Денсаулық сақтау саласындағы федералды қадағалау қызметі (Росздравнадзор)

109012, Мәскеу қ., Славянская даңғылы, 4 үй, 1 құр.

Тел: +7 (800) 550 99 03

Эл. пошта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

### ***Армения Республикасы***

«Дәрілер мен медициналық технологияларды сараптау орталығы» МКЕҰ

0051, Ереван қ., Комитас даңғ., 49/4

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Дәрілік заттар қауіпсіздігі мониторингі бөлімінің жедел желісі телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. пошта: [info@ampra.am](mailto:info@ampra.am), [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

<http://pharm.am>

### ***Беларусь Республикасы***

«Денсаулық сақтаудағы сараптама және сынақ орталығы» УК

220037, Минск қ., Товарищеский тұйық көш., 2а

Тел.: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Фармакологиялық қадағалау бөлімінің телефоны: + 375 (17) 242 00 29

Эл. пошта: [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by), [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

<http://www.rceth.by>

### Қазақстан Республикасы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, А. Иманов көш., 13 («Нұрсәулет 2» БО)

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл. пошта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

### Қырғыз Республикасы

Қырғыз Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы Дәрімен қамтамасыз ету және медициналық техника департаменті

720044, Бішкек қаласы, 3-ші Линия көшесі, 25

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. пошта: dlsmi@pharm.kg

<http://pharm.kg>

## **4.9. Артық дозалануы**

### Симптомдары

Препараттың артық дозалануы айқын және ұзаққа созылған брадикардияға әкелуі мүмкін (4.8-бөлімді қараңыз).

### Емі

Ауыр брадикардияны емдеу симптоматикалық болуы және мамандандырылған бөлімшелерде жүргізілуі тиіс. Гемодинамика көрсеткіштерінің бұзылуымен бірге брадикардия дамыған жағдайда изопреналин сияқты бета-адреномиметиктерді вена ішіне енгізумен симптоматикалық емдеу көрсетіледі. Қажет болса, уақытша ырғақ жүргізгішті орнатуға болады.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Жүрек ауруларын емдеуге арналған препараттар. Жүрек ауруларын емдеуге арналған басқа дәрілер.

АТХ коды: C01EB17

### Әсер ету механизмі

Ивабрадин – жүрек ырғағын бәсеңдететін препарат, оның әсер ету механизмі синустық түйіндегі өздігінен болатын диастолалық деполяризацияны бақылайтын және ЖЖЖ реттейтін синус түйінінің  $I_f$  өзектерін селективті және спецификалық тежеуден тұрады. Ивабрадин жүрекшеішілік, жүрекше-қарыншалық және қарыншаішілік жүру жолдары бойынша импульстарды өткізу уақытына, сондай-ақ миокардтың жиырылу қабілетіне және қарыншалардың реполяризациясына әсер етпестен синустық түйінге селективті әсер етеді.

Ивабрадин сонымен қатар жүректің  $I_f$  өзектеріне ұқсас көздің торқабығының  $I_h$  өзектерімен торқабықтың жарқын жарық қоздырғыштарына реакциясын өзгерту арқылы көріп қабылдау жүйесінің уақытша өзгеруінің пайда болуына қатысады.

Түрткі болу жағдайларында (мысалы, көру өрісі аймағындағы жарықтылықтың тез өзгеруі)  $I_h$  өзектерінің ивабрадинмен ішінара тежелуі *жарық қабылдау өзгерістері феноменін* тудырады. Фотопсия көру өрістің шектеулі аймағындағы жарықтылықтың өтпелі өзгеруімен сипатталады (4.8 бөлімін қараңыз).

#### Фармакодинамикалық әсерлері

Ивабрадиннің негізгі фармакологиялық ерекшелігі - жүрек соғу жиілігінің дозаға тәуелді төмендеуі. ЖЖЖ сирету шамасының препарат дозасына тәуелділігін талдау ивабрадин дозасын тәулігіне 2 рет 20 мг дейін біртіндеп арттыру кезінде жүргізілді және «плато» әсеріне қол жеткізу үрдісін анықтады (дозаны одан әрі арттыру кезінде емдік әсер өсуінің болмауы), бұл айқын брадикардияның даму қаупін төмендетеді (ЖЖЖ 40 соғу/мин аз) (4.8-бөлімді қараңыз).

Препаратты ұсынылған дозаларда тағайындағанда ЖЖЖ сирету дәрежесі оның бастапқы шамасына байланысты болады және тыныштықта және дене жүктемесінде шамамен 10-15 соғу/мин құрайды. Нәтижесінде жүректің жұмысы төмендейді және миокардтың оттегіне деген қажеттілігі азаяды.

Ивабрадин жүрекшілік өткізгіштікке, миокардтың жиырылу қабілетіне (теріс инотропты әсер етпейді) және жүрек қарыншаларының реполяризация процесіне әсер етпейді. Клиникалық электрофизиологиялық зерттеулерде ивабрадин жүрекше-қарыншалық немесе қарыншаішілік өткізу жолдары бойынша импульстерді жүргізу уақытына, сондай-ақ түзетілген QT аралықтарына әсер еткен жоқ.

Сол жақ қарыншаның дисфункциясы (сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясы (СКЛФ) 30-45 %) бар пациенттерге қатысты зерттеулерде ивабрадин миокардтың жиырылу қабілетіне әсер етпейтіні көрсетілген.

#### Клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі

Ивабрадин 5 мг дозада тәулігіне 2 рет емнің 3-4 аптасынан кейін жүктеме сынақтарының көрсеткіштерін жақсартқаны анықталды. Тиімділігі тәулігіне 2 рет 7,5 мг доза үшін де расталды. Атап айтқанда, дозаны тәулігіне 2 рет 5-тен 7,5 мг дейін арттыру кезінде қосымша әсер атенололмен салыстырмалы зерттеуде анықталды. Дене жүктемесін орындау уақыты ивабрадинді тәулігіне 2 рет 5 мг дозада қолданғаннан кейін шамамен 1 минутқа артты, сонымен қатар, ивабрадинді тәулігіне 2 рет 7,5 мг дозада қабылдаудың қосымша 3 айлық курсынан кейін бұл көрсеткіштің одан әрі 25 секундқа өсуі байқалды. Ивабрадиннің антиангинальді және ишемияға қарсы белсенділігі 65 және одан асқан жастағы пациенттер үшін де расталды. Ивабрадиннің тәулігіне 2 рет 5 мг және 7,5 мг дозаларда қолдану кезіндегі тиімділігі жүктеме сынақтарының барлық көрсеткіштеріне қатысты байқалды (дене жүктемесінің жалпы ұзақтығы, стенокардияның лимиттеуші ұстамасына дейінгі уақыт, стенокардия ұстамасының дамуына дейінгі уақыт және ST сегментінің депрессиясының дамуына дейінгі уақыт 1 мм), сондай-ақ, стенокардия ұстамаларының даму жиілігінің шамамен 70%-ға төмендеуімен қатар жүрді. Ивабрадинді тәулігіне 2 рет қолдану 24 сағат бойы тұрақты емдік тиімділікті қамтамасыз етті.

Ивабрадин қабылдаған пациенттерде емдік белсенділіктің төмендеуінде (ішке қабылдаған соң 12 сағаттан кейін) атенололдың (50 мг) ең жоғары дозасына қосқан кезде ивабрадиннің жүктеме сынақтарының барлық көрсеткіштеріне қатысты қосымша тиімділігі көрсетілген.

Емдік белсенділіктің төмендеуінде (ішке қабылдаған соң 12 сағаттан кейін) амлодипиннің ең жоғары дозасына қосқан кезде ивабрадин тиімділігінің көрсеткіштерін жақсарту көрсетілмеген (ішке қабылдаған соң 12 сағаттан кейін), бұл ретте аса жоғары белсенділік кезінде (ішке қабылдаған соң 3-4 сағаттан кейін) ивабрадиннің қосымша тиімділігі дәлелденген.

Препараттың клиникалық тиімділігін зерттеуде ивабрадиннің әсері емдеудің 3 және 4 айлық кезеңдерінде толығымен сақталды. Емдеу кезінде төзімділіктің даму белгілері (тиімділіктің төмендеуі) болған жоқ, ал емдеуді тоқтатқаннан кейін «тоқтату» синдромы байқалмады. Ивабрадиннің антиангинальді және ишемияға қарсы әсерлері жүрек соғу жиілігінің дозаға тәуелді төмендеуімен, сондай-ақ жұмыс өнімділігінің едәуір төмендеуімен (ЖЖЖ × систолалық артериялық қысым), әрі тыныштықта, жаттығу кезінде де байланысты болды. Артериялық қысым (АҚ) көрсеткіштеріне және жалпы шеткері тамырлар қарсыластығына (ЖШТҚ) әсері тым аз және клиникалық мәнді емес. Ивабрадинді кем дегенде 1 жыл қабылдайтын пациенттерде ЖЖЖ тұрақты төмендеуі байқалды. Көмірсулар алмасуы мен липидтер бейініне әсері байқалмады. Қант диабеті бар пациенттерде ивабрадиннің тиімділігі мен қауіпсіздігі пациенттердің жалпы популяциясындағы көрсеткіштерге ұқсас болды.

Демеуші ем аясында жүрек жеткіліксіздігінің клиникалық көріністері жоқ (СҚЛФ 40%-дан астам) ЖИА бар пациенттерде зерттеуде ивабрадинмен ұсынылғаннан жоғары дозаларда емдеу (бастапқы дозасы күніне екі рет 7,5 мг (күніне екі рет 5 мг, 75 жастан асқан кезде), содан кейін күніне екі рет 10 мг дейін титрленген) бастапқы біріктірілген соңғы нүктеге (жүрек-қантaмыр себебінің салдарынан қайтыс болу немесе өлімге әкелмейтін миокард инфарктісінің дамуы) елеулі әсер етпеген. Ивабрадин қабылдаған пациенттер тобында брадикардияның даму жиілігі 17,9% құрады. Зерттеу барысында пациенттердің 7,1% верапамил, дилтиазем немесе СҮРЗА4 изоферментінің күшті тежегіштерін қабылдады.

II класс немесе одан жоғары стенокардиясы бар пациенттерде Канада Кардиологиялық қоғамының жіктеуі бойынша ивабрадинді қолдану кезінде бастапқы біріктірілген соңғы нүктенің басталу жағдайлары саны аздап статистикалық маңызды ұлғайғаны анықталды, бұл стенокардиясы бар (I және одан жоғары класс) барлық пациенттердің кіші тобында байқалмады. Тұрақты стенокардиясы және сол жақ қарыншаның дисфункциясы бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде (СҚЛФ 40%-дан кем) 86,9% бета-адреноблокаторлар алған, стандартты терапия аясында ивабрадин қабылдаған пациенттер тобы мен плацебо арасында жүрек-қантaмырлар ауруларынан болатын өлім-жітімнің жиынтық жиілігі, жедел миокард инфарктісі бойынша ауруханаға жатқызу, жүрек жеткіліксіздігінің жаңа жағдайларының пайда болуы немесе жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (СЖЖ) симптомдарының күшеюі бойынша айырмашылықтар анықталмаған. Симптоматикалық стенокардиясы бар пациенттерде жүрек-қантaмыр себебі салдарынан өлімнің туындау жиілігі немесе өлімге әкеп соқпайтын миокард инфарктісінің немесе жүрек жеткіліксіздігінің дамуы салдарынан ауруханаға жатқызу бойынша айтарлықтай айырмашылықтар (туындау жиілігі – тиісінше ивабрадин тобында 12,0% және плацебо тобында 15,5%) анықталған жоқ. ЖЖЖ 70 соғу/мин кем емес пациенттерде ивабрадинді қолдану аясында өлімге әкелетін және өлімге әкелмейтін миокард инфарктісі себебінен ауруханаға жатқызу жиілігі 36%-ға және реваскуляризация жиілігі 30% ға төмендегені көрсетілген.

Ивабрадин қабылдау аясында ширығу стенокардиясы бар пациенттерде асқынулар пайда болуының салыстырмалы қаупі (жүрек-қантaмырлар ауруларынан болатын өлім-жітім жиілігі, жедел миокард инфарктісі бойынша ауруханаға жатқызу, жүрек жеткіліксіздігінің жаңа жағдайларының пайда болуы немесе СЖЖ ағымы

симптомдарының күшеюі бойынша ауруханаға жатқызу) 24% төмендегені байқалды. Аталған емдік артықшылыққа, бірінші кезекте жедел миокард инфарктісі себебінен ауруханаға жатқызу жиілігін 42%-ға төмендету есебінен қол жеткізіледі.

ЖЖЖ 70 соғу/мин астам пациенттерде өлімге әкелетін және өлімге әкелмейтін миокард инфарктісі себебінен емдеуге жатқызу жиілігінің төмендеуі одан да маңызды және 73%-ға жетеді. Жалпы, препараттың жақсы жағымдылығы мен қауіпсіздігі атап өтілді.

СҚЛФ 35%-дан кем NYHA жіктеуі бойынша функционалдық класы II-IV СЖЖ бар пациенттерде ивабрадинді қолдану аясында асқынулар пайда болуының салыстырмалы қаупінің 18%-ға клиникалық және статистикалық маңызды төмендеуі (жүрек-қантамырлар ауруларынан қайтыс болу жиілігі және СЖЖ симптомдарының күшеюіне байланысты емдеуге жатқызу санының төмендеуі) көрсетілген. Қауіптің абсолюттік төмендеуі 4,2%-ды құрады. Айқын емдік әсері ем басталғаннан 3 айдан кейін байқалды. Жүрек-қантамырлар ауруларынан болатын өлім-жітімді төмендету және СЖЖ ағымы симптомдарының күшеюіне байланысты емдеуге жатқызу санының төмендеуі жасына, жынысына, СЖЖ функционалдық класына, бета-адреноблокаторлар қолдануына, СЖЖ ишемиялық немесе ишемиялық емес этиологиясына, анамнезінде қант диабетінің немесе артериялық гипертензияның болуына қарамастан байқалған.

Синуустық ырғағы бар СЖЖ симптомдары бар және ЖЖЖ 70 соғу/мин кем емес пациенттер бета-адреноблокаторларды (89%), ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштерін (АӨФ) және/немесе ангиотензин II антагонистер рецепторларын (91%), диуретиктерді (83%) және альдостерон антагонистерін (60%) қолдануды қамтитын стандартты ем алған.

Ивабрадинді 1 жыл бойы қолдану препаратты қабылдаған әрбір 26 пациентте жүрек-қантамыр ауруына байланысты бір өлім нәтижесінің немесе бір ауруханаға жатқызудың алдын алатыны көрсетілген.

Ивабрадинді қолдану аясында NYHA жіктеуі бойынша СЖЖ функционалды класын жақсарту көрсетілген.

ЖЖЖ 80 соғу/мин болатын пациенттерде ЖЖЖ орташа алғанда минутына 15 соғуға төмендегені байқалды.

Рандомизацияланған, плацебо-бақылау зерттеуіне қатысқан 97 пациенттің ішінде арнайы офтальмологиялық зерттеулер барысында жиналған деректер көздің қолбалар мен таяқшалар жүйесінің функциялары мен көру жолының (мысалы, электроретинограмма, статикалық және кинетикалық көру аландары, түрлі-түсті көру, көру өткірлігі) құжаттамасына бағытталған. Созылмалы тұрақты стенокардияны емдеу үшін 3 жыл бойы ивабрадин қабылдаған пациенттердің торқабығында уытты зақымдану белгілері байқалмаған.

### Балалар

Рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын плацебо-бақылау зерттеуіне жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (ХСЖ) және дилатациялық кардиомиопатиясы (ДКМП) бар, 6-12 айлық 17 бала, 1-3 жастағы 36 бала және 3-18 жастағы 63 бала, барлығы 116 бала қатысты. Олардың 74-і (2:1 арақатынасы) ивабрадин қабылдады.

Бастапқы доза 6-12 айлық жас топтарында тәулігіне 2 рет 0,02 мг/кг, 1-3 және 3-18 жастағы балаларда, салмағы < 40 кг болғанда тәулігіне 2 рет 0,05 мг/кг, және салмағы ≥ 40 кг болғанда тәулігіне 2 рет 2,5 мг мөлшерін құрады. Доза емдік жауапқа сәйкес реттеліп, ең жоғары дозалар тәулігіне 2 рет 0,2 мг/кг, тәулігіне 2 рет 0,3 мг/кг және тәулігіне 2 рет 15 мг-ға жетті. Бұл зерттеуде пациенттер ивабрадинді сұйық пероральді түрде немесе таблетка түрінде тәулігіне 2 рет қабылдады. Екі түрдің фармакокинетикалық айырмашылығы жоқтығы 24 ересек дені сау еріктілер қатысқан ашық, рандомизацияланған екі кезеңдік айқаспалы зерттеуде көрсетілді. Ивабрадин

тобындағы пациенттердің 69,9%-да, плацебо тобындағы пациенттердің 12,2%-да доза титрациясы кезеңінде (2-ден 8 аптаға дейін) брадикардиясыз жиырылу жиілігінің 20% төмендеуі байқалды (мүмкіндіктер арақатынасы:  $E = 17,24$ , 95% ДИ [5,91; 50,30]). Ивабрадинмен жиырылу жиілігінің 20% төмендетуге қол жеткізген орташа дозалар 1-3 жастағы балаларда тәулігіне 2 рет  $0,13 \pm 0,04$  мг/кг, 3-18 жастағы және салмағы  $< 40$  кг балаларда тәулігіне 2 рет  $0,10 \pm 0,04$  мг/кг, және салмағы  $\geq 40$  кг балаларда тәулігіне 2 рет  $4,1 \pm 2,2$  мг болған. Ивабрадин тобында сол жақ қарыншаның шығарылу фракциясы 31,8%-дан 45,3%-ға дейін, ал плацебо тобында 35,4%-дан 42,3%-ға дейін орташа ұлғайды. Ивабрадин қабылдаған пациенттердің 37,7%-да, ал плацебо тобында 25,0%-да жүрек жеткіліксіздігінің ауырлығының төмендеуі (NYHA класының жоғарылауы) байқалды. Бұл жақсартулар статистикалық мәнді болмаған.

Бір жылдық қауіпсіздік бейіні ересек пациенттердегі ХСЖ бар пациенттермен ұқсас болды.

Ивабрадиннің ұзақ мерзімді әсері өсуге, жыныстық жетілуге және жалпы дамуға, сондай-ақ бала кезіндегі ивабрадинмен терапияның ұзақ мерзімді тиімділігі жүрек-қантамырлар ауруларынан аурушаңдық пен өлімді азайтуда зерттелмеген.

## **5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері**

Ивабрадин S-энантиомер болып табылады, *in vivo* зерттеулерінің деректері бойынша биоконверсия жоқ. Препараттың негізгі белсенді метаболиті ивабрадиннің N десметилденген туындысы болып табылады.

### Абсорбциясы

Ивабрадин ішке қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолында тез және толықтай сіңеді, ашқарынға ішкеннен кейін шамамен 1 сағаттан кейін қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияға қол жеткізіледі. Биожетімділігі шамамен 40% құрайды, бұл бауыр арқылы «алғашқы өту» әсеріне байланысты.

Тамақтану сіңіру уақытын шамамен 1 сағатқа арттырады және қан плазмасындағы концентрацияны 20%-дан 30%-ға дейін арттырады. Концентрацияның құбылмалылығын азайту үшін препаратты тамақтанған кезде бір мезгілде қабылдау ұсынылады (4.2-бөлімді қараңыз).

### Таралуы

Қан плазмасының ақуыздарымен байланысуы шамамен 70% құрайды. Тепе-теңдік күйіндегі таралу көлемі шамамен 100 л құрайды. Қан плазмасындағы  $C_{max}$  тәулігіне 2 рет 5 мг ұсынылған дозада ұзақ қолданғаннан кейін шамамен 22 нг/мл құрайды (вариация коэффициенті = 29 %). Қан плазмасындағы орташа тепе-теңдік концентрациясы 10 нг/мл құрайды (вариация коэффициенті = 38 %).

### Биотрансформациясы

Ивабрадин бауыр мен ішекте тек P450 3A4 цитохромының (CYP3A4 изоферментінің) қатысуымен тотығу арқылы елеулі дәрежеде метаболизденеді. Негізгі белсенді метаболит N-десметилденген туынды (S18982) болып табылады, оның үлесі ивабрадин концентрациясы дозасының 40%-ын құрайды. Белсенді ивабрадин метаболизмі CYP3A4 изоэнзимінің қатысуымен де жүреді.

Ивабрадин CYP3A4 изоферментіне аздаған жақындығы бар, оны индукцияламайды және тежемейді. Осыған байланысты ивабрадиннің қан плазмасындағы CYP3A4 изоферменті субстраттарының метаболизміне немесе концентрациясына әсер ету ықтималдығы аз. Екінші жағынан, күшті тежегіштерді немесе P450 цитохромының индукторларын бір

мезгілде қолдану қан плазмасындағы ивабрадин концентрациясына айтарлықтай әсер етуі мүмкін (4.5-бөлімді қараңыз).

#### Элиминациясы

Ивабрадиннің плазмадан жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) орта есеппен 2 сағатты құрайды («концентрация - уақыт» қисығы астындағы ауданның 70-75%), тиімді  $T_{1/2}$  – 11 сағат. Жалпы клиренсі – шамамен 400 мл/мин, бүйрек клиренсі – шамамен 70 мл/мин. Метаболиттердің шығарылуы бүйрек және ішек арқылы бірдей дәрежеде жүреді. Қабылданған дозаның шамамен 4% өзгермеген түрде бүйрекпен шығарылады.

#### Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Ивабрадин фармакокинетикасы 0,5-тен 24 мг-ға дейінгі дозалар диапазонында дозаға тәуелді болып табылады.

#### Ерекше популяциялар

##### *Егде жастағы пациент*

Фармакокинетикалық көрсеткіштер ( $AUC$  және  $C_{max}$ ) 65 жастан асқан, 75 жастан асқан пациенттер тобында және пациенттердің жалпы популяциясында айтарлықтай ерекшеленбейді (4.2-бөлімді қараңыз).

##### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Бүйрек жеткіліксіздігінің (креатинин клиренсі 15-тен 60 мл/мин дейін) ивабрадин кинетикасына әсері аз, өйткені ивабрадиннің және оның S 18982 белсенді метаболитінің тек 20%-ы ғана бүйрекпен шығарылады (4.2-бөлімді қараңыз).

##### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Жеңіл дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігімен пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7 балға дейін)  $AUC$  бос ивабрадин мен оның белсенді метаболиті бауырдың қалыпты функциясы бар пациенттерге қарағанда 20%-ға артық. Бауыр жеткіліксіздігі орташа (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-9 балл) пациенттерде ивабрадинді қолдану туралы деректер шектеулі және пациенттердің осы тобындағы препарат фармакокинетикасының ерекшеліктері туралы қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Қазіргі уақытта бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 9 балдан астам) ивабрадинді қолдану туралы деректер жоқ (4.2 және 4.3-бөлімдерді қараңыз).

#### Балалар

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар 6 айдан 18 жасқа дейінгі балалардағы ивабрадиннің фармакокинетикалық профилі ересектердегі сипатталған фармакокинетикаға ұқсас, жас және дене салмағына негізделген дозаны түзету схемасын қолдану арқылы.

#### Фармакокинетикалық және фармакодинамикалық қасиеттері арасындағы өзара байланыс

Фармакокинетикалық және фармакодинамикалық қасиеттер арасындағы өзара байланысты талдау ЖЖЖ төмендеуі тәулігіне 2 рет 15-20 мг дейінгі дозаларда қабылдаған кезде қан плазмасындағы ивабрадин концентрациясының ұлғаюына және S

18982 белсенді метаболитіне тікелей пропорционалды екенін анықтауға мүмкіндік берді. Препараттың неғұрлым жоғары дозаларында жүрек ырғағының баяулауы қан плазмасындағы ивабрадин концентрациясына пропорционалды тәуелділігі жоқ және «платоға» жету үрдісімен сипатталады. Дәрілік препараттың СҮРЗА4 изоферменті күшті тежегіштерімен біріктірілуі кезінде қол жеткізуге болатын ивабрадиннің жоғары концентрациялары ЖЖЖ айқын сиреуіне әкелуі мүмкін, алайда бұл қауіп СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштерімен біріктірілуі кезінде төмен.

(4.3, 4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар 6 айдан 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдердегі ивабрадиннің фармакокинетикалық және фармакодинамикалық қасиеттерінің арасындағы өзара байланыс ересектерде сипатталған осы байланысқа ұқсас.

### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Дәстүрлі фармакологиялық қауіпсіздік, көп рет енгізудегі уыттылық, геноуыттылық потенциал және канцерогендік зерттеулерге негізделген клиникаға дейінгі деректерге сәйкес, адамға төнетін ерекше қауіп жоқ. Репродуктивті уыттылық зерттеулері ивабрадиннің аталық және аналық егеуқұйрықтар фертильділігіне әсерін анықтаған жоқ. Органогенез кезеңінде жүктілік кезінде жануарлар препаратты емдік дозаларға жақын дозада қабылдаған кезде, бұл егеуқұйрық ұрығында жүрек ақауларының жиі дамуына және үй қояндарында эктродактилиясы бар ұрықтар даму жағдайларының аздаған санына әкелді.

Бір жыл ішінде ивабрадин алған иттерде (тәулігіне 2, 7 немесе 24 мг/кг дозада) торлы қабық функцияның қайтымды өзгерістері байқалды, бірақ олар көру мүшесінің құрылымдық бұзылуларымен бірге жүрмеді. Бұл деректер ивабрадиннің торлы қабықтағы I<sub>h</sub> гиперполяризацияланған ағынымен өзара әрекеттесуіне байланысты фармакологиялық әсеріне сәйкес келеді, өз сипаттамалары бойынша көбіне I<sub>f</sub> жүрек ырғағы жетектегішінің ағынына ұқсас.

Әсер етуші затты қайта (бірнеше рет) енгізу кезіндегі уыттылықтың басқа ұзақ мерзімді зерттеулері және канцерогенділік зерттеулері клиникалық маңызды өзгерістерді анықтамаған.

#### Қоршаған ортаға қауіпін бағалау

Ивабрадиннің қоршаған ортаға қауіпін бағалау Еуропалық басқару нұсқауларына сәйкес жүргізілді.

Бұл бағалаулардың нәтижелері ивабрадиннің қоршаған ортаға қауіпін жоқтығын және ивабрадиннің қоршаған ортаға қауіп төндірмейтінін көрсетеді.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

*Таблетка ядросы*

Лактоза моногидраты

Магний стеараты

Жүгері крахмалы

Мальтодекстрин

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

*Үлбірлі жабыны*

Гипромеллоза

Титанның қостотығы (E171)

Макрогол 6000

Глицерол

Магний стеараты

Темірдің сары тотығы бояғышы (E 172)

Темірдің қызыл тотығы бояғышы (E 172)

## **6.2. Үйлесімсіздік**

Қатысты емес.

## **6.3. Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)**

3 жыл.

## **6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

## **6.5. Бастапқы қаптаманың сипаты мен мазмұны**

14 таблеткадан блистерде (ПВХ/Ал). 1, 2 немесе 4 блистерден нұсқаулығымен (қосымша парағымен) бірінші ашылуы бақыланатын (қажет болған жағдайда) картон қорапшада.

26 таблеткадан блистерде (ПВХ/Ал). 2 блистерден нұсқаулығымен (қосымша парағымен) бірінші ашылуы бақыланатын (қажет болған жағдайда) картон қорапшада.

## **6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе препаратты қолданғаннан кейін алынған қалдықтарды жою және препаратпен басқа да манипуляциялар кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Қалған барлық дәрілік препарат пен қалдықтарды ұлттық заңнамада белгіленген талаптарға сәйкес жою керек.

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

"Лаборатории Сервье" / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, Карно көш. 50 / 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

### **7.1. Тіркеу куәлігі ұстаушысының өкілі**

Препарат туралы кез келген ақпарат алу үшін, сондай-ақ шағымдар туындаған жағдайда тіркеу куәлігі ұстаушысының өкіліне немесе тіркеу куәлігінің ұстаушысына жүгіну қажет:

Ресей Федерациясы

"Сервье" АҚ

Мекенжайы: 125196, Мәскеу қ., Лесная

көш., 7 үй, 7/8/9 қабат

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. пошта: [servier.russia@servier.com](mailto:servier.russia@servier.com)

Қазақстан Республикасы және Қырғыз Республикасы

"Сервье Қазақстан" ЖШС

Мекенжайы: 050020, Алматы қ., Достық даңғ., 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. пошта: [kazadinfo@servier.com](mailto:kazadinfo@servier.com)

Беларусь Республикасы

"Les Laboratoires Servier" УАҚ (Француз

Республикасы) Беларусь

Республикасындағы өкілдігі

Мекенжайы: 220030, Минск қ., Мясников

көш., 70, 303-кеңсе

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. пошта: [officeby@servier.com](mailto:officeby@servier.com)

Армения Республикасы

"Лаборатории Сервье" өкілдігі

Мекенжайы: 0002, Ереван қ., Амирян көшесі, 15, 100 дүкен, Кентрон

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. пошта: [pvarmenia@servier.com](mailto:pvarmenia@servier.com)

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

Ресей Федерациясында: ЛП-№(000306)-(РГ-RU)

Қырғыз Республикасында: ЛП-№000306-ГП-КГ

Беларусь Республикасында: ЛП-№000306-ГП-ВУ

Армения Республикасында: ЛП-№(000306)-(ГП-АМ)

Қазақстан Республикасында: ЛП-№000306-ГП-КЗ

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮНІ**

Бірінші тіркеу күні:

Ресей Федерациясында: 15.07.2021

Қырғыз Республикасында: 22.07.2022

Беларусь Республикасында: 16.08.2022

Армения Республикасында: 09.12.2022

Қазақстан Республикасында: 15.03.2023

**10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

Кораксан дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы Еуразиялық экономикалық одақтың ақпараттық порталында «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісінде қолжетімді <https://eec.eaeunion.org>.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ивабрадин.

Кораксан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг ивабрадина (в виде ивабрадина гидрохлорида 5,39 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 63,91 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 7,5 мг ивабрадина (в виде ивабрадина гидрохлорида 8,09 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 61,215 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кораксан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжево-розового цвета, с насечками с двух боковых сторон и гравировкой «5» на одной стороне и  на другой стороне. Таблетка может быть поделена на две равные части.

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

Треугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжево-розового цвета, с гравировкой «7.5» на одной стороне и  на другой стороне.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

*Симптоматическая терапия стабильной стенокардии*

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

- при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;
- в комбинации с бета-адреноблокаторами при недостаточном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

### *Терапия хронической сердечной недостаточности*

Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин в комбинации со стандартной терапией, включая терапию бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов (см. раздел 5.1).

## **4.2. Режим дозирования и способ применения**

### Режим дозирования

Для назначения различных доз доступны таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг или 7,5 мг ивабрадина.

### **Симптоматическая терапия стабильной стенокардии**

Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Начальная доза ивабрадина не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов младше 75 лет. Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель, если начальная доза хорошо переносилась и если ЧСС в состоянии покоя остается более 60 уд./мин, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших препарат в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки.

Поддерживающая доза не должна превышать 7,5 мг 2 раза в сутки.

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

Если на фоне терапии препаратом ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин или если у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД, необходимо уменьшить дозу до 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел 4.4). Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин, или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

### **Терапия хронической сердечной недостаточности**

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

Рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке по 5 мг 2 раза в сутки). После двух недель применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке по 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно выше 60 уд./мин. В случае если ЧСС стабильно ниже 50 уд./мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки.

Если значение ЧСС находится в диапазоне между 50 и 60 уд./мин, то рекомендуемая поддерживающая доза составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, то доза должна быть снижена до более низкого уровня у пациентов, получающих препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки. Если у пациентов, получающих препарат в дозе 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин, то доза препарата может быть увеличена.

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

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты старше 75 лет*

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

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

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

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности рекомендуется обычный режим дозирования. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой 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) (см. разделы 4.3 и 5.2).

### Дети

Безопасность и эффективность ивабрадина для лечения хронической сердечной недостаточности у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Имеющиеся данные описаны в разделах 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

### Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь 2 раза в сутки, т.е. по одной таблетке утром и вечером во время еды (см. раздел 5.2).

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к ивабрадину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ЧСС в состоянии покоя ниже 70 уд./мин (до начала лечения);
- Кардиогенный шок;
- Острый инфаркт миокарда;
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.);
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- Синдром слабости синусового узла;
- Синоатриальная блокада;
- Нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- Зависимость от электрокардиостимулятора (состояния, при которых сердечный ритм обеспечивается исключительно электрокардиостимулятором);
- Нестабильная стенокардия;
- Атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени;
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь,

дждоамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы 4.5 и 5.2);

- Одновременное применение с верапамилом или диалтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами СYP3A4, обладающими способностью урезать ЧСС (см. разделы 4.5 и 5.2);
- Беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел 4.6);

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### Особые указания

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

Ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного влияния на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у пациентов с симптоматической стенокардией (см. раздел 5.1).

##### *Контроль ЧСС*

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Такое определение должно быть также проведено пациентам с низкой ЧСС, в частности, если ЧСС снижается менее 50 уд./мин, или после снижения дозы препарата (см. раздел 4.2).

##### *Нарушения ритма сердца*

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

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий (см. раздел 4.8). Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса. Во время терапии препаратом следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной форм). При наличии клинических показаний (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включать ЭКГ. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, им должно быть рекомендовано обратиться к врачу в случае появления таких симптомов. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть тщательным образом рассмотрено повторно.

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

##### *Применение у пациентов с брадикардией*

Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин (см. раздел 4.3). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу

препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата следует прекратить (см. раздел 4.2).

#### *Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии*

Применение препарата совместно с блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. раздел 4.3 и 4.5). При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не установлено, что одновременное применение с БМКК повышает эффективность ивабрадина (см. раздел 5.1).

#### *Хроническая сердечная недостаточность*

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

#### *Инсульт*

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

#### *Функции зрительного восприятия*

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. Отсутствуют данные о токсическом воздействии длительного лечения ивабрадином на сетчатку глаза (см. раздел 5.1).

При возникновении неожиданных нарушений зрительной функции следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis pigmentosa*) препарат следует принимать с осторожностью.

#### *Предосторожности при применении*

##### *Пациенты с артериальной гипотензией*

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

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

##### *Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) – сердечные аритмии*

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

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

Препарат не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел 4.5).

При необходимости такой терапии необходим строгий контроль ЭКГ. Снижение частоты сердечных сокращений, в том числе вследствие применения ивабрадина, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

### *Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение гипотензивной терапии*

В исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших ивабрадин (7,1 %), по сравнению с группой плацебо (6,1 %). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии, носили временный характер и не влияли на эффективность ивабрадина. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих ивабрадин, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени (см. раздел 4.8).

### *Умеренная печеночная недостаточность*

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

### *Тяжелая почечная недостаточность*

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

### Вспомогательные вещества

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

## **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

### Фармакодинамические виды взаимодействия

#### *Нежелательные сочетания лекарственных средств*

С лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, такими как:

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

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных средств, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. раздел 4.4).

#### *Сопутствующее применение с осторожностью*

Калийсберегающие диуретики (тиазидные и петлевые диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызвать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.

### Фармакокинетические виды взаимодействия

#### *Цитохром P450 3A4 (изофермент CYP3A4)*

Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450 (изофермент CYP3A4) и является очень слабым ингибитором данного цитохрома. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (мощных, умеренных и слабых ингибиторов) цитохрома CYP3A4. В то же время, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с

ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Было установлено, что ингибиторы изофермента СYP3A4 повышают, а индукторы изофермента СYP3A4 уменьшают плазменные концентрации ивабрадина. Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. раздел 4.4).

#### *Противопоказанные сочетания лекарственных средств*

Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. раздел 4.3.). Мощные ингибиторы изофермента СYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

С умеренными ингибиторами СYP3A4: одновременное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средств, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением АУС ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд./мин. Данное применение противопоказано (см. раздел 4.3).

#### *Нежелательные сочетания лекарственных средств*

Грейпфрутовый сок: на фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение экспозиции ивабрадина в 2 раза. В период терапии ивабрадином по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

#### *Сочетания лекарственных средств, требующие осторожности*

- Умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4. Применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, флуконазолом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 70 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина – по 2,5 мг 2 раза в сутки. Необходим контроль ЧСС.

- Индукторы изофермента СYP3A4, 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 снижение АУС ивабрадина. В период терапии ивабрадином следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих Зверобой продырявленный.

#### *Комбинированное применение с другими лекарственными средствами*

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

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

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Препарат Кораксан противопоказан для применения во время беременности.

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

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

##### Лактация

Применение препарата Кораксан в период грудного вскармливания противопоказано.

В исследованиях с участием животных показано, что ивабрадин выводится с грудным молоком. Женщины, нуждающиеся в лечении препаратами, содержащими ивабрадин, должны прекратить грудное вскармливание.

##### Фертильность

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

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

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

Ивабрадин может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии (см. раздел 4.8).

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Применение препарата изучалось в исследованиях с участием почти 45000 пациентов. Наиболее частые нежелательные реакции, связанные с ивабрадином – изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия – носят дозозависимый характер и связаны с механизмом действия препарата.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлен перечень нежелательных реакций, которые были выявлены в ходе клинических исследований. Данные нежелательные реакции классифицировали по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

#### **Таблица 1: Резюме нежелательных реакций**

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательные реакции</b>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Нечасто	Гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, особенно в первый месяц терапии Головокружение, возможно связанное с брадикардией
	Нечасто	Обморок, возможно связанный с брадикардией
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Изменение световосприятия (фосфены)
	Часто	Нечеткость зрения
	Нечасто	Диплопия Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия Атриовентрикулярная блокада I степени (удлиненный интервал PQ на ЭКГ) Желудочковые экстрасистолы Фибрилляция предсердий
	Нечасто	Ощущение сердцебиения Наджелудочковые экстрасистолы
	Очень редко	Атриовентрикулярная блокада II степени. Атриовентрикулярная блокада III степени Синдром слабости синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Неконтролируемое артериальное давление
	Нечасто	Артериальная гипотензия, возможно связанная с брадикардией

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Тошнота Запор Диарея Боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь Ангioneвротический отек
	Редко	Кожный зуд Крапивница Эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Спазмы мышц
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто	Астения, возможно связанная с брадикардией Утомляемость, возможно связанная с брадикардией
	Редко	Недомогание, возможно связанное с брадикардией
Лабораторные показатели и результаты других обследований	Нечасто	Повышенная концентрация креатинина в плазме крови Удлинение интервала QT на ЭКГ

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Изменение световосприятости (фосфены)*

Изменение световосприятости (фосфены) отмечались у 14,5 % пациентов и описывались как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения.

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

##### *Брадикардия*

У 3,3 % пациентов, особенно в первые 2-3 месяца терапии, у 0,5 % пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС не более 40 уд./мин.

Фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3 % пациентов, принимавших ивабрадин по сравнению с 3,8 % пациентов в группе плацебо. Согласно анализу объединенных данных клинических исследований с периодом наблюдения не менее 3 месяцев, частота фибрилляции предсердий составила 4,86 % у пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению с 4,08 % в контрольных группах.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

#### ***Российская Федерация***

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

#### ***Республика Армения***

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: [info@ampra.am](mailto:info@ampra.am), [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

<http://pharm.am>

#### ***Республика Беларусь***

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Тел.: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Эл. почта: [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by), [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

<http://www.rceth.by>

#### ***Республика Казахстан***

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»  
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл. почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

<http://www.ndda.kz>

#### ***Кыргызская Республика***

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве  
Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21 92 78  
Эл. почта: dlsmi@pharm.kg  
http://pharm.kg

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

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

##### Лечение

Лечение выраженной брадикардии должно быть симптоматическим и проводиться в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с внутривенным введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна установка временного водителя ритма.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения заболеваний сердца; другие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: C01EB17

##### Механизм действия

Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании  $I_f$  каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

Ивабрадин также может взаимодействовать с  $I_h$  каналами сетчатки глаза, сходными с  $I_f$  каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы.

При провоцирующих обстоятельствах (например, быстрая смена яркости в области зрительного поля) частичное ингибирование  $I_h$  каналов ивабрадином вызывает *феномен изменения световосприятия (фотопсия)*. Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (см. раздел 4.8).

##### Фармакодинамические эффекты

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд./мин) (см. раздел 4.8).

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

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

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

#### Клиническая эффективность и безопасность

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3-4 недели терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7,5 мг 2 раза в сутки. В частности, дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 до 7,5 мг 2 раза в сутки был установлен в сравнительном исследовании с атенололом. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 минуту через 1 месяц применения ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в сутки, при этом после дополнительного 3-х месячного курса приема ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки внутрь отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 секунд. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность ивабрадина при применении в дозах 5 мг и 7,5 мг 2 раза в сутки отмечалась в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала развития приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм), а также сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70 %. Применение ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов.

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

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

В исследованиях клинической эффективности препарата эффекты ивабрадина полностью сохранялись на протяжении 3-х и 4-х месячных периодов лечения. Во время лечения признаки развития толерантности (снижения эффективности) отсутствовали, а после прекращения лечения синдрома «отмены» не отмечалось. Антиангинальные и антиишемические эффекты ивабрадина были связаны с дозозависимым урежением ЧСС, а также со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС × систолическое артериальное давление), причем как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели артериального давления (АД) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было отмечено у пациентов, принимающих ивабрадин как минимум в течение 1 года. Влияния на углеводный обмен и липидный профиль при этом не наблюдалось. У пациентов с сахарным диабетом показатели эффективности и безопасности ивабрадина были сходными с таковыми в общей популяции пациентов.

В исследовании у пациентов с ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности (ФВЛЖ более 40 %) на фоне поддерживающей терапии, терапия ивабрадином в дозах выше рекомендованных (начальная доза 7,5 мг два раза в день (5 мг два раза в день, при возрасте старше 75 лет), которая затем титровалась до 10 мг два раза в день) не оказала существенного влияния на первичную комбинированную конечную точку (смерть вследствие сердечно-сосудистой причины или развитие нефатального инфаркта миокарда). Частота развития брадикардии в группе пациентов, получавших ивабрадин составила 17,9 %. 7,1 % пациентов в ходе исследования принимали верапамил, дилтиазем или мощные ингибиторы изофермента СYP3A4.

У пациентов со стенокардией класса II или выше по классификации Канадского Кардиологического общества было выявлено небольшое статистически значимое увеличение количества случаев наступления первичной комбинированной конечной точки при применении ивабрадина – чего не наблюдалось в подгруппе всех пациентов со стенокардией (класс I и выше). В исследовании с участием пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ менее 40 %), 86,9 % которых получали бета-адреноблокаторы, не выявлено различий между группами пациентов, принимавших ивабрадин на фоне стандартной терапии, и плацебо, по суммарной частоте летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения хронической сердечной недостаточности (ХСН). У пациентов с симптоматической стенокардией не было выявлено значительных различий по частоте возникновения смерти вследствие сердечно-сосудистой причины или госпитализации вследствие развития нефатального инфаркта миокарда или сердечной недостаточности (частота возникновения – 12,0 % в группе ивабрадина и 15,5 % в группе плацебо, соответственно). На фоне применения ивабрадина у пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин показано снижение частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда на 36 % и частоты реваскуляризации на 30 %.

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

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

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

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

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

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

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

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

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 97 пациентов данные, собранные во время специальных офтальмологических исследований, направленных на документирование функции систем колбочек и палочек и восходящего зрительного пути (т. е. электроретинограмма, статические и кинетические поля зрения, цветовое зрение, острота зрения) у пациентов, принимавших ивабрадин для лечения хронической стабильной стенокардии в течение 3 лет, не было отмечено признаков токсического поражения сетчатки.

## Дети

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 116 детей (17 в возрасте 6-12 месяцев, 36 в возрасте 1-3 лет и 63 в возрасте 3-18 лет) с ХСН и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) на фоне оптимального лечения, из которых 74 пациента получали ивабрадин (соотношение 2:1).

Начальная доза составляла 0,02 мг/кг 2 раза в сутки в возрастной подгруппе 6-12 месяцев, 0,05 мг/кг 2 раза в сутки у детей в возрасте 1-3 и 3-18 лет и массой тела < 40 кг и 2,5 мг 2 раза в сутки у детей в возрасте 3-18 лет и массой тела ≥ 40 кг. Доза корректировалась в зависимости от терапевтического ответа до достижения максимальных доз 0,2 мг/кг 2 раза в сутки, 0,3 мг/кг 2 раза в сутки и 15 мг 2 раза в сутки соответственно. В этом исследовании пациенты принимали ивабрадин в виде жидкой пероральной формы или таблеток 2 раза в сутки. Отсутствие фармакокинетической разницы между двумя формами было показано в открытом рандомизированном двухпериодном перекрестном исследовании с участием 24 взрослых здоровых добровольцев.

Отмечено снижение частоты сердечных сокращений на 20% без брадикардии у 69,9% пациентов в группе ивабрадина по сравнению со снижением на 12,2% в группе плацебо в течение периода титрации дозы от 2 до 8 недель (отношение шансов: E = 17,24, 95% ДИ [5,91; 50,30]).

Средние дозы ивабрадина, позволяющие достичь 20% снижения ЧСС, составили 0,13 ± 0,04 мг/кг 2 раза в сутки, 0,10 ± 0,04 мг/кг 2 раза в сутки и 4,1 ± 2,2 мг 2 раза в сутки у пациентов в возрасте 1-3 года, 3-18 лет и с массой тела < 40 кг и 3-18 лет и с массой тела ≥ 40 кг, соответственно.

Фракция выброса левого желудочка увеличилась в среднем с 31,8% до 45,3% через 12 месяцев в группе ивабрадина по сравнению с увеличением 35,4% до 42,3% в группе плацебо. Отмечено уменьшение тяжести сердечной недостаточности (повышение класса NYHA) у 37,7% пациентов, принимавших ивабрадин, по сравнению с 25,0% в группе плацебо. Эти улучшения не были статистически значимыми.

Профиль безопасности в течение одного года был аналогичен описанному у взрослых пациентов с ХСН.

Долгосрочные воздействия ивабрадина на рост, половое созревание и общее развитие, а также долгосрочная эффективность терапии ивабрадином в детском возрасте для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности не изучались.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

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

### Абсорбция

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

Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 час и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20 % до 30 %. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи (см. раздел 4.2).

### Распределение

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

### Биотрансформация

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

Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим, маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. С другой стороны, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. раздел 4.5).

### Элиминация

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

### Линейность (нелинейность)

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

### Особые популяции

#### *Пожилый возраст*

Фармакокинетические показатели (AUC и  $C_{max}$ ) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше и общей популяции пациентов (см. раздел 4.2).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, так как лишь около 20 % ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками (см. раздел 4.2).

#### *Пациенты с нарушением 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 пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) на данный момент отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.3).

#### *Дети*

Фармакокинетический профиль ивабрадина у детей с хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 6 месяцев до 18 лет аналогичен фармакокинетике, описанной у взрослых, при применении схемы коррекции дозировки на основе возраста и массы тела.

### Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

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

сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению «плато». Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации лекарственного препарата с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (см. раздел 4.3, 4.4 и 4.5).

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами ивабрадина у детей и подростков с хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 6 месяцев до 18 лет аналогична этой взаимосвязи, описанной у взрослых.

### 5.3 Данные доклинической безопасности

Согласно доклиническим данным, основанным на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, потенциала генотоксичности и канцерогенности, специфический риск для человека отсутствует. Исследования репродуктивной токсичности не выявили влияния ивабрадина на фертильность самцов и самок крыс. Когда во время вынашивания в период органогенеза животные получали препарат в дозах, близких к терапевтическим, это приводило к более частому развитию дефектов сердца у плода крыс и небольшому количеству случаев развития плодов с эктродактилией у кроликов.

У собак, получавших ивабрадин (в дозах 2, 7 или 24 мг/кг/день) в течение одного года, наблюдались обратимые изменения функции сетчатки, которые, однако, не сопровождалась структурными нарушениями со стороны органа зрения. Эти данные согласуются с фармакологическим эффектом ивабрадина, связанным с его взаимодействием с гиперполяризованными токами  $I_h$  в сетчатке, которые по своим характеристикам во многом сходны с током водителя сердечного ритма  $I_f$ .

Другие долговременные исследования токсичности при повторном (многократном) введении действующего вещества и исследования канцерогенности не выявили никаких клинически значимых изменений.

#### Оценка риска для окружающей среды

Оценка риска ивабрадина для окружающей среды проводилась в соответствии с Европейскими руководящими указаниями.

Результаты этих оценок говорят об отсутствии риска ивабрадина для окружающей среды и о том, что ивабрадин не представляет собой угрозы для окружающей среды.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

#### *Ядро таблетки*

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Крахмал кукурузный

Мальтодекстрин

Кремния диоксид коллоидный безводный

#### *Пленочное покрытие*

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол 6000

Глицерол

Магния стеарат

Краситель железа оксид желтый (E172)  
Краситель железа оксид красный (E172)

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

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

По 26 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией (листочком-вкладышем) в пачку картонную, с контролем первого вскрытия (при необходимости).

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

"Лаборатории Сервье" / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

АО "Сервье"

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7,  
этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. почта: [servier.russia@servier.com](mailto:servier.russia@servier.com)

Республика Казахстан и Кыргызская

Республика

ТОО "Сервье Казахстан"

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: [kazadinfo@servier.com](mailto:kazadinfo@servier.com)

Республика Беларусь

Представительство УАО "Les Laboratoires Servier" (Французская Республика) в Республике Беларусь  
Адрес: 220030, г. Минск. ул. Мясникова, 70, оф. 303  
Тел.: +375 (17) 306 54 55/56  
Эл. почта: officeby@servier.com

Республика Армения

Представительство "Лаборатории Сервье"  
Адрес: 0002, г. Ереван, улица Амиряна, 15, магазин 100, Кенгрон  
Тел.: +374 (10) 50 50 74  
Эл. почта: pvarmenia@servier.com

**10. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

В Российской Федерации: ЛП-№(000306)-(РГ-RU)

В Кыргызской Республике: ЛП-№000306-ГП-KG

В Республике Беларусь: ЛП-№000306-ГП-ВУ

В Республике Армения: ЛП-№(000306)-(ГП-АМ)

В Республике Казахстан: ЛП-№000306-ГП-KZ

**11. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации: 15.07.2021

В Кыргызской Республике: 22.07.2022

В Республике Беларусь: 16.08.2022

В Республике Армения: 09.12.2022

В Республике Казахстан: 15.03.2023

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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

*Дата утверждения 28.11.2025*