Инструкция по применению
Импликор Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 25 мг 56 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Франция
Производитель: СЕРВЬЕ РУС
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ивабрадин+Метопролол
Количество в упаковке: 56
Дозировка действующего вещества: 5 мг+ 25 мг

Действующее вещество

Ивабрадин+Метопролол

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Действующие вещества: ивабрадина гидрохлорид 5,39 мг (соответствует 5 мг ивабрадина основания) и метопролола тартрат 25 мг; Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 71,37 мг, крахмал прежелатинизированный (кукурузный) 48 мг, мальтодекстрин 8 мг, магния стеарат 1,6 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,64 мг; Оболочка: глицерол 0,241920 мг, гипромеллоза 4,021248 мг, макрогол 6000 0,256768 мг, магния стеарат 0,241920 мг, титана диоксид 0,774144 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Скорость и степень абсорбции ивабрадина и метопролола при приеме внутрь в составе препарата Импликор® существенно не отличаются от соответствующих значений скорости и степени абсорбции в случаях, когда оба препарата применяются по отдельности. Ивабрадин В физиологических условиях ивабрадин быстро высвобождается из таблетки и хорошо растворяется в воде (растворимость более 10 мг/мл). Ивабрадин представляет собой S-энантиомер, с

отсутствием биоконверсии по данным исследований in vivo. Основным активным метаболитом препарата является N-десметилированное производное ивабрадина. Всасывание и биодоступность После приема внутрь ивабрадин быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Cmax в плазме крови достигается примерно через 1 ч после приема внутрь натощак. Абсолютная биодоступность таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом "первого прохождения" через кишечник и печень. Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 ч и увеличивает экспозицию с 20% до 30%. Для уменьшения вариабельности экспозиции препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи (см. раздел "Режим дозирования"). Распределение Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 70%. Vd в равновесном состоянии у пациентов составляет – около 100 л. Cmax при длительном приеме в дозе 5 мг 2 раза/сут составляет 22 нг/мл (коэффициент вариации, CV= 29%). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (CV=38%). Метаболизм Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное ивабрадина (S18982), доля которого составляет 40% от введенной дозы ивабрадина. Метаболизм этого активного метаболита ивабрадина также происходит при участии изофермента CYP3A4. Ивабрадин обладает незначительным сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его и, вследствие этого, не оказывает влияния на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. Наоборот, применение мощных ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4, может сопровождаться значительным изменением концентрации ивабрадина в плазме крови (см. раздел "Лекарственное взаимодействие"). Выведение T1 /2 ивабрадина из плазмы крови составляет в среднем 2 ч (70-75% AUC), а эффективный T1/2 – 11 ч. Общий клиренс составляет примерно 400 мл /мин, почечный клиренс – 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью почками и через кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизменном виде. Линейность/нелинейность фармакокинетики Фармакокинетика ивабрадина линейна в диапазоне доз от 0.5 до 24 мг. Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста. Фармакокинетические показатели (AUC и Cmax) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше, и в общей популяции пациентов (см. раздел "Режим дозирования"). Нарушение функции почек. Влияние снижения функции почек (КК от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, т.к. лишь около 20% ивабрадина и его активного метаболита S18982 выводится почками (см. раздел "Режим дозирования"). Нарушение функции печени. У пациентов с

печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (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 (10 баллов и более по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. разделы " Противопоказания" и "Режим дозирования"). Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что снижение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и его активного метаболита S18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15-20 мг 2 раза в день. При более высоких дозах препарата замедление сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению "плато". Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному снижению ЧСС. При совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 этот риск ниже (см. разделы " Противопоказания", "Лекарственное взаимодействие" и " Особые указания"). Метопролол Всасывание и распределение После приема внутрь метопролол полностью всасывается из ЖКТ. Cmax в плазме крови достигается через 1.5-2 ч после приема. Из-за эффекта "первого прохождения" через печень биодоступность составляет примерно 50% при однократном приеме внутрь. Одновременный прием пищи повышает биодоступность приблизительно на 30-40%. Связь с белками плазмы крови незначительное (5-10%). Метаболизм Метопролол метаболизируется в печени путем окисления. Три известных основных метаболита метопролола не имеют значимой бета-адреноблокирующей активности. В метаболизме препарата основное, но не единственное участие принимает изофермент CYP2D6. Вследствие полиморфизма гена изофермента CYP2D6, скорость метаболизма метопролола у пациентов проявляет межиндивидуальную вариабельность. У пациентов с низкой скоростью метаболизма (7-8%) обнаруживают более высокую концентрацию метопролола в плазме крови и более медленное его выведение по сравнению с пациентами с высокой скоростью метаболизма. Выведение Концентрация после приема внутрь в плазме крови постоянна и воспроизводима индивидуально у пациентов, тем не менее, более 95% метопролола и его метаболитов выводится через почки, в неизменном виде – около 5%, в отдельных случаях – до 30%. T1/2 составляет около 3.5 ч (от

1 до 9 ч). Плазменный клиренс составляет приблизительно 1 л/мин. Особые группы пациентов Фармакокинетические показатели (AUC и Cmax) существенно не различаются у пациентов пожилого (65 лет и старше) и более молодого возраста. Нарушение функции печени. Повышается биодоступность метопролола и снижается скорость его выведения. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Метопролол проникает через плацентарный барьер. Среднее соотношение концентрации метопролола в пуповине и крови матери составляет 1. Метопролол проникает в грудное молоко. Концентрация метопролола в грудном молоке может в 3.7 раз превышать его концентрацию в крови матери.

Показания

Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах.

Способ применения и дозы

Импликор® следует принимать внутрь по 1 таблетке 2 раза/сут, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей (см. раздел "Фармакокинетика"). Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением лекарственного препарата Импликор®. Лекарственный препарат Импликор® назначают только пациентам, которые уже принимают ивабрадин и метопролол в оптимальных дозах. При необходимости коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. Решение об изменении режима дозирования рекомендуется принимать на основании ряда обследований, включающих показатели ЧСС, ЭКГ или результаты 24-часового холтеровского мониторирования, а также при условии стабильного приема пациентом оптимальной дозы метопролола и ивабрадина. Если не наблюдается уменьшения симптомов стенокардии в течении 3 месяцев после начала лечения, лечение препаратом Импликор® следует прекратить. Если в период лечения ЧСС в покое снижается ниже 50 уд./мин или у пациента развиваются симптомы, характерные для брадикардии (головокружение, повышенная утомляемость или снижение АД), дозу препарата необходимо уменьшить, осуществляя подбор новой дозы для препаратов на основе монокомпонентов, чтобы обеспечить прием оптимальной дозы метопролола. После снижения дозы монокомпонентов ивабрадина и метопролола необходимо контролировать ЧСС (см. раздел "Особые указания"). Лечение должно быть отменено, если, несмотря на снижение дозы, ЧСС остается ниже 50 уд. /мин или сохраняются симптомы брадикардии. Пациентам с почечной недостаточностью при КК более 15 мл/мин не требуется изменения дозы лекарственного препарата Импликор®. При снижении КК менее 15 мл/мин применять препарат следует с осторожностью. Препарат Импликор® можно применять у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Импликор® у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан (см. разделы "Фармакокинетика" и "Противопоказания"). У пациентов пожилого возраста старше 65 лет применять препарат Импликор®следует с осторожностью (см. раздел "Противопоказания" подраздел "С осторожностью"). Эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Импликор® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена (нет данных).

Противопоказания

повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; выраженная или симптоматическая брадикардия (см. раздел "Режим дозирования"); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда или подозрение на острый инфаркт миокарда, осложненный выраженной брадикардией, AV блокадой I степени, артериальной гипотензией (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; СССУ (включая синоатриальную блокаду); AV блокада II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреномиметиками; пациенты, зависимые от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов; нелеченая феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодоном (см. разделы "Фармакокинетика" и "Лекарственное взаимодействие") ; одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, поскольку они относятся к умеренным ингибиторам изофермента CYP3A4 и обладают способностью снижать ЧСС (см. раздел "Лекарственное взаимодействие"); беременность (см. раздел "Беременность и лактация"); грудное вскармливание (см. раздел "Беременность и лактация"); применение женщинами с сохраненным детородным потенциалом, не использующими надежные методы контрацепции (см. раздел "Беременность и лактация"); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась).

Побочные действия

Профиль безопасности лекарственного препарата Импликор® основан на известных профилях безопасности каждого из его действующих веществ по отдельности. Из нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на фоне применения ивабрадина наиболее часто отмечались: изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия. Эти НЛР носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата. Наиболее частыми НЛР во время лечения метопрололом были:

брадикардия, кошмарные сновидения, головная боль, сонливость, бессонница, головокружение, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, похолодание конечностей, болезнь Рейно, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, рвота, повышенная утомляемость, нарушение либидо. В таблице представлена информация о НЛР, которые были отмечены при применении ивабрадина и метопролола по отдельности, и классифицированных согласно MedDRA. Для обозначения частоты использована следующая классификация: очень часто (≥1 /10); часто (от ≥1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥1/1000 до < 1/100), редко (от ≥1/10 000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10 000); частота не уточнена (не может быть установлена по имеющимся данным). Нежелательная реакция(по терминологии MedDRA) Частота Ивабрадин Метопролол Со стороны крови и лимфатической системы эозинофилия нечасто - тромбоцитопения - редко лейкопения - очень редко Со стороны иммунной системы обострение псориаза - нечасто Со стороны обмена веществ и питания гиперурикемия нечасто - гипогликемия - нечасто Нарушения психики депрессия - нечасто ночные кошмары, патологические сновидения - часто повышенная возбудимость - редко тревога - редко спутанность сознания - нечасто галлюцинации - нечасто деперсонализация - очень редко Со стороны нервной системы головная боль часто часто амнезия - очень редко замедление скорости психических и двигательных реакций, понимания - нечасто сонливость - часто бессонница - часто головокружение часто часто эпизоды потери сознания нечасто* редко парестезия - нечасто ступор - нечасто Со стороны органа зрения изменения световосприятия (фосфены) очень часто - нечеткость зрения часто - нарушение зрения нечасто* редко ксерофтальмия - очень редко синдром "сухого глаза" - нечасто раздражение конъюнктивы - нечасто снижение продукции слезы - редко диплопия нечасто - конъюнктивит - редко Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения системное головокружение (вертиго) нечасто - шум в ушах - редко нарушение слуха, снижение слуха - очень редко глухота - очень редко Со стороны сердца брадикардия часто часто AV блокада I степени (на ЭКГ удлинение интервала PQ) часто - AV блокада I степени - нечасто желудочковые экстрасистолы часто - ощущение сердцебиения нечасто часто суправентрикулярные экстрасистолы нечасто - фибрилляция предсердий часто - AV блокада II степени очень редко - AV блокада III степени очень редко - СССУ очень редко - сердечная недостаточность - нечасто кардиогенный шок - нечасто учащение и утяжеление приступов у пациентов со стенокардией - очень редко нарушения ритма сердца - редко нарушение проводимости миокарда - редко боль в грудной клетке - нечасто Нарушения со стороны сосудов неконтролируемое АД часто - артериальная гипотензия (возможно, обусловленная брадикардией) нечасто* - ортостатическая гипотензия (с обмороками) - часто ощущение похолодания конечностей - часто болезнь Рейно - часто сухая гангрена (у пациентов с тяжелыми нарушениями сосудов конечностей до начала

лечения) - очень редко перемежающаяся хромота - нечасто снижение АД - нечасто Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения одышка нечасто - бронхоспазм (в т.ч. у пациентов, не имеющих указаний на бронхообструктивный синдром в анамнезе) - нечасто ринит - редко одышка при физической нагрузке - часто Со стороны ЖКТ тошнота нечасто часто запор нечасто часто диарея нечасто часто боли в животе нечасто* часто рвота - часто сухость слизистой оболочки полости рта - редко дисгевзия - редко ретроперитонеальный фиброз - очень редко Со стороны печени и желчевыводящих путей гепатит - очень редко отклонения показателей функции печени - редко нарушения функции печени - редко Со стороны кожи и подкожных тканей ангионевротический отек нечасто* - кожная сыпь нечасто* нечасто дистрофические изменения кожи - нечасто покраснение кожи редко* - кожный зуд редко* - крапивница редко* нечасто гипергидроз - нечасто алопеция - редко реакции фотосенсибилизации - очень редко псориаз и кожные псориазоподобные высыпания - нечасто Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани мышечные спазмы нечасто редко артралгия - очень редко мышечная слабость - редко мышечные судороги - нечасто Общие расстройства астения (возможно, как следствие брадикардии) нечасто* - повышенная утомляемость нечасто* очень часто общее недомогание (возможно, как следствие брадикардии) редко* - отеки - нечасто увеличение массы тела - нечасто Лабораторные и инструментальные данные повышение креатинина в плазме нечасто - удлинение интервала QT на ЭКГ нечасто - повышение активности печеночных трансаминаз - редко Со стороны репродуктивной системы и молочных желез половая дисфункция/импотенция - редко нарушение либидо - часто болезнь Пейрони - очень редко * Частота побочных эффектов для спонтанных сообщений рассчитана по данным клинических исследований. Отдельные нежелательные реакции Изменение световосприятия (фосфены) отмечалось у 14.5% пациентов и описывалось как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения. Также могут возникать фосфены, которые имеют вид ареола, распадания зрительной картинки на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляться в виде ярких цветовых вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). Как правило, симптомы появляются в течение первых 2 месяцев лечения и впоследствии повторяются. Выраженность фосфенов обычно слабая или умеренная. Все симптомы прекращались во время или после завершения лечения, причем у 77.5% пациентов симптомы исчезали в период лечения. Менее 1% пациентов были вынуждены изменить режим дня или прекратить лечение препаратом в связи с возникновением у них фосфенов. Брадикардия наблюдалась у 3.3% пациентов, в основном в течение первых 2-3 месяцев лечения. У 0.5% пациентов отмечалась выраженная брадикардия с ЧСС 40 уд./мин и менее. По данным

клинического исследования фибрилляция предсердий наблюдалась у 5.3% пациентов, принимавших ивабрадин, по сравнению с 3.8% в группе плацебо. Согласно анализу объединенных данных клинических исследований с периодом наблюдения не менее 3 месяцев, с участием более чем 40000 пациентов, фибрилляция предсердий наблюдалась у 4.86% пациентов, принимающих ивабрадин, в сравнении с 4.08% в контрольных группах.

Передозировка

О случаях передозировки лекарственного препарата Импликор®не сообщалось. Симптомы, связанные с ивабрадином, могут включать выраженную и продолжительную брадикардию. Симптомы, связанные с метопрололом: может наблюдаться выраженное снижение АД, синусовая брадикардия, AV блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, спутанность сознания, кома, тошнота, рвота, цианоз кожных покровов и слизистых оболочек. Симптомы могу нарастать при одновременном употреблении алкоголя, приеме антигипертензивных препаратов, хинидин содержащих лекарственных препаратов, а также барбитуратов. Симптомы передозировки могут появляться через 20 мин (в период до 2 ч) после приема препарата. Лечение: помимо общих мер (промывание желудка, которое проводится в течение 4 ч после приема препарата и в случае тяжелой интоксикации, и прием активированного угля), пациенты должны находиться под наблюдением в ОИТ, где проводится коррекция жизненно важных показателей, если необходимо. В случае выраженной брадикардии показана симптоматическая терапия. При брадикардии с нарушением гемодинамики проводится в/в введение бета-адреномиметиков, например, изопреналина. При необходимости может проводиться имплантация временного искусственного водителя ритма. Потенциальным антидотом метопролола является атропин (в дозе 0.5-2 мг в/в), его введению предшествует в/в введение глюкагона (1-5 мг, но не более 10 мг). Дополнительно возможно введение симпатомиметиков в дозах, рассчитанных на массу тела пациента и с учетом желаемого клинического эффекта (добутамин, адреналин). Может потребоваться применение доз, превышающих терапевтические. При судорогах рекомендуется медленное в/в введение диазепама.

Взаимодействие с другими препаратами

В исследованиях по изучению взаимодействия между ивабрадином и метопрололом у здоровых добровольцев не установлено взаимного влияния на эффекты каждого из действующих веществ. Ниже представлена информация о возможном взаимодействии с другими лекарственными препаратами. Противопоказания к одновременному применению Связанные с ивабрадином Одновременное применение ивабрадина с

мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз/сут) или джозамицин (по 1 г 2 раза/сут) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз. Связанные с метопрололом Одновременное кратковременное лечение бета-адреномиметиками с метопрололом противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Связанные с ивабрадином и метопрололом Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: совместное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средства, урежающие сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным снижением ЧСС на 5 уд./мин. Данное сочетание препаратов противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), такие как верапамил или дилтиазем, при в/в введении могут усилить гипотензивное действие бета-адреноблокаторов, усугубляя влияние на ЧСС, AV проводимость и сократительную способность миокарда. Возможно усиление отрицательных инотропного и хронотропного эффектов. В связи с этим в период лечения бета-адреноблокаторами в/в введение БМКК, противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Нежелательтные сочетания лекарственных средств Связанные с ивабрадином Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT Антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон); Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, не относящиеся к антиаритмическим средствам (например, пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для в/в введения). Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных средств, поскольку снижение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. раздел "Особые указания"). Грейпфрутовый сок: на фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение концентрации ивабрадина в крови в 2 раза. В период терапии препаратом по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока. Связанные с метопрололом Применение следующих комбинаций с метопрололом следует исключить Барбитураты: при одновременном применении фенобарбитала доказано, что барбитураты значительно усиливают метаболизм метопролола за счет индукции фермента. Снижение плазменной концентрации метопролола и, как следствие, уменьшение его терапевтического действия (более активный печеночный метаболизм) отмечали на

фоне применения фенобарбитала. Гипотензивные средства центрального действия (например, клонидин): возможен значительный подъем АД при внезапной отмене препаратов центрального действия. Не следует резко прекращать прием гипотензивных препаратов центрального действия. Внезапная отмена таких препаратов, особенно если она предшествовала отмене бета-адреноблокатора, может повысить риск "синдрома отмены". Одновременный прием клонидина и неселективных бета-адреноблокаторов, возможно, и селективных бета-адреноблокаторов, повышают риск "синдрома отмены". В случае одновременного приема клонидина, его прием следует продолжить еще некоторое время в случае отмены бета-адреноблокатора. Антиаритмические препараты I класса (например, хинидин, токаинид, прокаинамид, аймалин, амиодарон, флекаинид и дизопирамид). Бета-адреноблокаторы могут усилить отрицательное инотропное действие антиаритмических препаратов и увеличить время внутрипредсердной проводимости. У пациентов с дисфункцией синусового узла одновременный прием с амиодароном может сопровождаться усилением электрофизиологических эффектов, с развитием брадикардии, блокады синусового узла и AV блокады. T1/2 амиодарона – очень длительный (около 50 дней), поэтому после его отмены взаимодействие препаратов может проявиться клинически спустя продолжительный период времени. Антиаритмические препараты I класса, такие как хинидин, токаинид, прокаинамид, аймалин, амиодарон, флекаинид и дизопирамид, потенцируют действие метопролола на ЧСС и AV проводимость. Сопутствующее применение с осторожностью Связанное с ивабрадином Не калийсберегающие диуретики (тиазидные и "петлевые" диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмий. В связи с тем, что ивабрадин способен вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии может предрасполагать к развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, независимо от того, является ли удлинение интервала QT врожденным или следствием воздействия лекарственных препаратов. Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазолом) возможно при назначении минимальных доз ивабрадина 2.5 мг 2 раза /сут тем пациентам, у которых ЧСС в покое составляет более 70 уд./мин, под контролем ЧСС. Индукторы изофермента CYP3A4: (например, такие как рифампицин, барбитураты, фенитоин и зверобой продырявленный) при совместном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина и потребовать увеличения дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина 10 мг 2 раза/сут и препаратов, содержащих зверобой продырявленный, было отмечено двукратное снижение AUC ивабрадина. Не следует применять препараты, содержащие зверобой продырявленный, на фоне терапии

ивабрадином. Связанные с метопрололом Метопролол является субстратом изофермента CYP2D6 цитохрома P450. Вещества, индуцирующие и ингибирующие ферменты, могут изменять концентрацию метопролола в плазме крови. Рифампицин снижает концентрацию метопролола в плазме крови. Циметидин, препараты, содержащие этанол, гидралазин могут повышать концентрацию метопролола в плазме крови. Метопролол подвергается метаболизму преимущественно в печени, но не только, с участием изофермента CYP2D6. Лекарственные препараты, ингибирующие изофермент CYP2D6, например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как пароксетин, флуоксетин и сертралин, а также дифенгидрамин, гидроксихлорохин, целекоксиб, тербинафин, препараты группы нейролептических средств (например, хлорпромазин, трифлупромазин, хлорпротиксен) и, возможно, пропафенон, могут повышать концентрацию метопролола в плазме крови. Ингибирующий эффект изофермента CYP2D6 также отмечен у амиодарона и хинидина (антиаритмических препаратов). Метопролол может снижать выведение других лекарственных препаратов (например, лидокаина). У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, ингаляционные анестетики усиливают брадикардию. Может потребоваться снижение дозы метопролола в случае начала приема препаратов следующих групп: Нитраты - в связи с риском усиления гипотензивного эффекта метопролола; Сердечные гликозиды (дигоксин) – при одновременном приеме с бета-адреноблокаторами могут замедлять скорость AV проведения и вызывать брадикардию; Бета-адреноблокаторы (например, глазные капли) и ингибиторы МАО – рекомендуется тщательный контроль состояния пациентов, так как при одновременном приеме с бета-адреноблокаторами повышается риск брадикардии и усиления гипотензивного действия; Адреналин: если, при определенных обстоятельствах, пациентам, получающим бета-адреноблокаторы, необходимо введение адреналина, надо учитывать, что гипотензивный эффект значительно менее выражен у кардиоселективных бета-адреноблокаторов, чем у неселективных.; - Парасимпатомиметики: одновременный прием парасимпатомиметиков может вызвать длительную брадикардию; - НПВП: одновременный прием НПВП, например, индометацина, может снизить антигипертензивное действие метопролола; - Инсулин и пероральные сахароснижающие препараты: метопролол может усилить гипогликемический эффект пероральных гипогликемических препаратов и привести к маскировке симптомов гипогликемии. Может потребоваться изменение дозы пероральных гипогликемических препаратов. Комбинации лекарственных препаратов, которые нужно принимать во внимание Связанные с ивабрадином Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих

препаратов: ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол), силденафил, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (симвастатин), производных дигидропиридинового ряда БМКК (амлодипин, лацидипин), дигоксина и варфарина. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, на фармакодинамику и фармакокинетику дигоксина, варфарина, и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты. В клинических исследованиях не отмечено изменения профиля безопасности при применении ивабрадина 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 антиагрегантами. Цитохром P4503A4 (изофермент CYP3A4): ивабрадин метаболизируется в печени с участием изофермента 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) изофермента CYP3A4. В то же время, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Было установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 уменьшают концентрацию ивабрадина в плазме крови. Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. раздел "Особые указания"). Связанные с метопрололом Одновременный прием трициклических антидепрессантов и нейролептиковможет сопровождаться усилением антигипертензивного эффекта и повышением риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект). Одновременное применение мефлохина может сопровождаться риском развития тяжелой брадикардии (аддитивный эффект). При одновременном в/в введении дипиридамола возможно усиление антигипертензивного эффекта. Альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии (альфузозин, доксазозин, празозин, трамзулозин, теразозин), могут усиливать гипотензивное действие метопролола и повышать риск ортостатической гипотензии. Эрготамин (при совместном приеме – возможно усиление вазоконстрикции). Курареподобные миорелаксанты (усиление нейромышечной блокады). Флоктафенин: бета-адреноблокаторы могут препятствовать компенсаторной реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциированной с артериальной гипотензией или шоком, который может

развиться на фоне флоктафенина. Антациды – при одновременном приеме отмечено повышение концентрации метопролола в плазме крови. У детей Связанное с ивабрадином Исследования взаимодействия изучали только у взрослых.

Особые указания

Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию лекарственным препаратом Импликор® следует проводить с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов со стабильной стенокардией Применение Импликора® показано только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у пациентов со стенокардией. Контроль ЧСС Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Такое определение должно быть также проведено к пациентам с низкой ЧСС, в частности, если ЧСС опускается ниже 50 уд./мин, или при снижении дозы (см. раздел "Режим дозирования"). Нарушения сердечного ритма Ивабрадин не эффективен для лечения или профилактики аритмий и, вероятно, его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Поэтому, препарат Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий (см. раздел "Побочное действие"). Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса. На фоне применения препарата Импликор® необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в методы контроля следует включать ЭКГ. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, а в случае появления подобных симптомов нужно рекомендовать немедленно обратиться к своему лечащему врачу. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к

возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательным образом проанализировано. Пациенты с ХСН и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС Применение Импликора® противопоказано, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин. Если на фоне терапии препаратом Импликор® наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола, или отменить лечение. Комбинированное применение с блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК) Применение препарата совместно с БМКК, снижающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано. Не было отмечено изменение профиля безопасности при комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК - производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин. Не установлено дополнительной эффективности ивабрадина при совместном применении с дигидропиридиновыми БМКК. Хроническая сердечная недостаточность В период назначения препарата Импликор® состояние пациентов, страдающих ХСН, должно быть стабильным. У пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA препарат Импликор® рекомендуется применять с осторожностью, т.к. данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены. Инсульт Не рекомендуется назначать препарат Импликор® сразу после перенесенного инсульта, т.к. данные по применению препарата у этих пациентов отсутствуют. AV блокада I степени У пациентов с AV блокадой I степени терапию лекарственным препаратом Импликор® следует проводить с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 15 мл /мин) Следует соблюдать осторожность при применении препарата Импликор® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Функции зрительного восприятия Ивабради нвлияет на функцию сетчатки глаза. В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза при длительном применении. При возникновении неожиданных нарушений зрительных функций необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема лекарственного препарата Импликор®. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат следует принимать с осторожностью. Отмена терапии Нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы, особенно у пациентов с ИБС. Прекращение приема лекарственного препарата Импликор® должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Прием ивабрадина можно прекратить резко. Дозу

метопролола следует снижать постепенно, желательно, в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов, снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия Из-за недостаточного количества клинических данных применения ивабрадина у пациентов с артериальной гипотензией легкой и средней степени тяжести Импликор® следует назначать с осторожностью этим пациентам. Импликор®противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.). Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии Не доказано повышение риска развития выраженной (тяжелой) брадикардии при восстановлении синусового ритма после фармакологической кардиоверсии у пациентов, принимающих ивабрадин. Тем не менее, из-за отсутствия достаточных данных, плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее, чем через 24 ч после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT Импликор® не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел "Лекарственное взаимодействие"). При необходимости такой терапии следует обеспечить постоянный кардиомониторинг. Уменьшение ЧСС, вызванное ивабрадином, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может служить пусковым фактором тяжелых нарушений ритма сердца, в т.ч. желудочковой тахикардии типа "пируэт". Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии Имеются данные о том, что в период лечения ивабрадином у 7.1% пациентов отмечались эпизоды повышения АД в сравнении с 6.1 % пациентами, принимавшими плацебо. Эти эпизоды наблюдались, как правило, вскоре после изменения антигипертензивной терапии, носили кратковременный характер и не оказывали значимого влияния на действие ивабрадина. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получающих ивабрадин, изменение терапии должно сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ Несмотря на то, что метопролол является кардиоселективным бета-адреноблокатором, его следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ. При необходимости следует назначать бронходилатирующие средства, которые избирательно стимулируют β2-адренорецепторы, например, тербуталин. Если препараты группы селективных бета2-адреномиметиков уже применяются, может потребоваться увеличение их дозы. Тяжелые поражения периферических сосудов У пациентов с поражениями периферических артерий (болезнь или синдром Рейно, артериит или хронические заболевания сосудов нижних конечностей) применение

бета-адреноблокаторов может ухудшить течение заболевания. В таких случаях следует отменить препарат Импликор® и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Предпочтительно назначение кардиоселективных бета-адреноблокаторов с частичной агонистической активностью, однако и их применять следует с осторожностью. Феохромоцитома При подтвержденном или предполагаемом диагнозе феохромоцитомы применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом Импликор® следует применять с осторожностью у пациентов с сахарным диабетом, особенно на фоне инсулинотерапии или лечении пероральными гипогликемическими препаратами. Пациентов необходимо предупреждать о том, что бета-адреноблокаторы могут скрывать (маскировать) некоторые симптомы гипогликемии, в т.ч. тахикардию. В то же время, такие симптомы, как сонливость и потливость не обязательно могут уменьшаться, а повышенная потливость может даже усилиться. Стенокардия Принцметала Применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилататорами. Псориаз Применение бета-адреноблокаторов может вызвать обострение течения псориаза. Пациентам с псориазом или имеющим псориаз в анамнезе бета-адреноблокаторы можно назначать только после тщательной оценки соотношения пользы и рисков. Тиреотоксикоз Симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия Длительное лечение бета-адреноблокаторами, как правило, не должно отменяться перед проведением хирургического вмешательства. Сниженная способность миокарда отвечать на адренергическую стимуляцию может повышать риск осложнений общей анестезии и хирургических манипуляций. Врача-анестезиолога необходимо предупредить о проводимом лечении. Если отмена бета-адреноблокатора все-таки необходима, прием препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 ч до общей анестезии. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) Необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов в период лечения бета-адреноблокаторами. Аллергические реакции С осторожностью следует применять препарат у пациентов, имеющих в анамнезе указание на тяжелые аллергические реакции, а также у пациентов, получающих десенсибилизирующую терапию, т.к. существует риск более тяжелых анафилактических реакций. Метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. Введение адреналина пациентам, получающим бета-адреноблокаторы, не всегда сопровождается желаемым терапевтическим действием (см. раздел "

Лекарственное взаимодействие"). У спортсменов Следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста у спортсменов при применении препарата Импликор®, который содержит метопролол. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами Имеющиеся в отношении монокомпонентов данные предполагают возможное влияние лекарственного препарата Импликор® на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами. Ивабрадин может оказывать неблагоприятное влияние на способность к управлению автомобилем. Пациентов следует предупредить о том, что ивабрадин может вызывать преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля (в основном, в виде фосфенов). Феномен измененного светового восприятия может провоцироваться резким изменением интенсивности освещения, особенно при поездках в ночное время. Ивабрадин не влияет на работу с механизмами. В пострегистрационном периоде были сообщения о затруднениях вождения автомобиля из-за симптомов со стороны органа зрения на фоне приема ивабрадина. Метопролол оказывает влияние на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость). Кроме того, эти клинические симптомы могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. При появлении вышеперечисленных симптомов пациентам следует воздержаться от выполнения видов деятельности, требующих концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

Условия хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.