

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ БРАВАДИН®

Торговое название препарата: Браведин®

Действующее вещество (МНН): ивабрадин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка 5 мг и 7,5 мг содержит:

активное вещество: ивабрадин 5 мг или 7,5 мг (в виде ивабрадина гидробромида),
(эквивалентно 5,390 мг ивабрадина гидрохлорида или 8,085 мг ивабрадина гидрохлорида);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, мальтодекстрин,
гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

оболочка пленочная: гипромеллоза, титана диоксид (E171), тальк, пропиленгликоль,
краситель железа оксид желтый (E172) и краситель железа оксид красный (E172).

Описание:

Браведин® 5 мг: таблетки прямоугольной формы, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой бледно-розовато-оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Браведин® 7,5 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розовато-оранжевого цвета, со скошенными краями.

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство.

Код АТХ: C01EB17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 частоту сердечных сокращений (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 глаза 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 «Побочное действие»).

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы ивабрадина проводился при постепенном увеличении дозы 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 «Побочное действие»).

При назначении ивабрадина в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10-15 уд/мин в покое и при физической

нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) 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 скорректированный интервал QT (QTc).

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

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза 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. 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 сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70%. Применение ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов.

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 x систолическое артериальное давление [АД]), причем как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели 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.

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 специфических офтальмологических исследований для оценки функции системы колбочек и палочек, а также восходящего зрительного пути (например, электроретинограмма, статическая и кинетическая периметрия, исследование цветового зрения и определение остроты зрения) у пациентов с хронической стабильной стенокардией, получавших лечение ивабрадином более 3 лет, не выявлено токсического действия на сетчатку глаза.

Фармакокинетика

Ивабрадин является S-энантиомером, не демонстрирующим биологического преобразования в исследованиях *in vivo*. N-десметилированное производное ивабрадина является основным активным метаболитом.

Всасывание и биодоступность

Ивабрадин быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь натощак с достижением максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови

приблизительно через 1 час. Абсолютная биодоступность составляет около 40 % и обусловлена эффектом «первичного прохождения» через печень.

Прием пищи увеличивает время абсорбции ивабрадина приблизительно на 1 час и повышает концентрацию в плазме крови с 20 до 30 %. Рекомендуется принимать таблетки во время приема пищи с целью понижения вариабельности концентрации.

Распределение

Ивабрадин связывается с белками плазмы крови приблизительно на 70%, объем распределения у пациентов в равновесном состоянии составляет около 100 л. $C_{\max}$ ивабрадина в плазме крови после длительного применения внутрь дозы 5 мг 2 раза в сутки составляет 22 нг/мл (коэффициент вариации (КВ) = 29%). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (КВ = 38%).

Метаболизм

Ивабрадин в значительной степени подвергается метаболизму в печени и кишечнике путем окисления с помощью изофермента CYP3A4. Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982) с концентрацией около 40 % по отношению к концентрации исходного вещества. Метаболизм данного активного метаболита также происходит при участии изофермента CYP3A4. Ивабрадин имеет низкую степень сродства к изоферменту CYP3A4, не демонстрирует клинически значимой индукции или ингибирования изофермента CYP3A4, поэтому изменение метаболизма или концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови под действием ивабрадина является маловероятным. Наоборот, мощные ингибиторы и индукторы системы цитохрома P450 могут значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови.

Выведение

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

Линейность/нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

Фармакокинетические показатели (AUC и $C_{\max}$) существенно не отличаются у пациентов **пожилого возраста** (≥ 65 лет), **старческого возраста** (≥ 75 лет) и общей популяции пациентов.

Нарушение функции почек

Изменение кинетики ивабрадина у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина [КК] 15-60 мл/мин) минимально, так как лишь около 20 % ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками.

Нарушение функции печени

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

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

Урежение ЧСС имеет прямую пропорциональную зависимость от увеличения в плазме крови концентраций ивабрадина и активного метаболита S 18982 при приеме в дозах 15-20 мг 2 раза в сутки. При более высоких дозах препарата урежение сердечного ритма не

имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению эффекта «плато». Высокие концентрации ивабрадина в плазме крови, которые можно достичь при одновременном применении ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск снижается при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Показания к применению

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца (ИБС) 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 неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

Терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Терапия ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов.

Способ применения и дозы

Внутрь, 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»).

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 препарата Брвадин® не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов до 75 лет.

Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель, и если начальная дозировка хорошо переносилась, и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 уд/мин, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших препарат Брвадин® в дозе 2,5 мг (1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки. Поддерживающая доза препарата Брвадин® не должна превышать 7,5 мг 2 раза в сутки.

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

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Терапия может быть начата только у пациентов со стабильным течением ХСН.

Рекомендуемая начальная доза препарата Брвадин® составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки).

После двух недель применения суточная доза препарата Брвадин® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 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 (1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд/мин, рекомендуемая поддерживающая доза препарата Брвадин® составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Если в процессе применения препарата Брвадин® ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин, или у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, получающих препарат Брвадин® в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки, доза должна быть снижена до более низкого уровня.

Если у пациентов, получающих препарат Брвадин® в дозе 2,5 мг (1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин, доза препарата Брвадин® может быть увеличена.

Если ЧСС остается менее 50 уд/мин, или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата Брвадин® следует прекратить (см. раздел «Особые указания»).

Применение у пациентов старше 75 лет

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

Нарушение функции почек

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

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

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (менее 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется обычный режим доз.

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

Препарат Брвадин® противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку применение препарата Брвадин® у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенное увеличение концентрации препарата в плазме крови) (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Побочные действия

Применение ивабрадина изучалось в клинических исследованиях с участием почти 45000 пациентов. Наиболее частые побочные эффекты ивабрадина, изменение световосприятия (фосфены) и брадикардия, носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата.

Перечень нежелательных реакций

Частота побочных реакций, которые были отмечены в клинических исследованиях, приведена в виде следующей градации: 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 (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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) 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 могут иметь вид ореола, распадаения зрительной картинке на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляться в виде ярких цветовых вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). В основном фотопсия появлялась в первые два месяца лечения, но в последующем могла 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; часто: нечеткость зрения;

нечасто: диплопия, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца:

часто: 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, АВ блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ), желудочковая экстрасистолия, неконтролируемое изменение АД, фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3% пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению с 3,8% пациентов, получавших плацебо. Согласно анализу объединенных данных клинических исследований с периодом наблюдений не менее 3 месяцев возникновение фибрилляции предсердий наблюдалось у 4,86% пациентов, принимавших ивабрадин, в сравнении с 4,08% в контрольных группах; нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия;

очень редко: АВ блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: выраженное снижение АД, возможно связанное 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, ангионевротический отек;

редко: эритема, кожный зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто: спазмы мышц.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: астения, повышенная утомляемость, возможно связанные с брадикардией;

редко: недомогание, возможно связанное с брадикардией.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто: гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных компонентов препарата.
- ЧСС в покое менее 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 изофермента системы цитохрома P450 3A4, 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 (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не установлены).
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью:

Умеренно выраженная печеночная недостаточность (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин), врожденное удлинение интервала QT (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), одновременное применение лекарственных средств (ЛС), удлиняющих интервал QT, одновременное применение грейпфрутового сока, недавно перенесенный инсульт, пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa), артериальная гипотензия, ХСН IV функционального класса по классификации NYHA, одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Лекарственные взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременное применение не рекомендуется

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, зипрасидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для внутривенного введения).
- Одновременное применение ивабрадина и лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, не рекомендуется, поскольку урежение ЧСС может вызывать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости одновременного применения требуется тщательный контроль ЭКГ.

Одновременное применение, требующее осторожности

Калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые»)

Гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку применение ивабрадина может вызывать 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 применением лекарственных средств.

Фармакокинетические взаимодействия

Изофермент CYP3A4

Ивабрадин подвергается метаболизму в печени с участием только изофермента CYP3A4 и является очень слабым ингибитором данного цитохрома. Не воздействует на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (мощных, умеренных и слабых ингибиторов) изофермента CYP3A4. Ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 снижают концентрацию ивабрадина в плазме крови. Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может вызывать риск развития тяжелой брадикардии (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение противопоказано

Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоназол, итраконазол), антибиотики из группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоназол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (1 г 2 раза в сутки) повышают среднюю концентрацию ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (лекарственных средств, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC в 2-3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Данное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не рекомендуется

Грейпфрутовый сок

При одновременном применении с грейпфрутовым соком отмечалось повышение концентрации ивабрадина в плазме крови в 2 раза. Во время применения ивабрадина употребление грейпфрутового сока не рекомендуется.

Одновременное применение, требующее осторожности

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение ивабрадина с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазол) возможно, если ЧСС в покое составляет более 70 уд/мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина 2,5 мг 2 раза в сутки.

Необходим контроль ЧСС.

Индукторы изофермента CYP3A4

Индукторы изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, барбитураты, фенитоин и лекарственные средства, содержащие Зверобой продырявленный) могут снижать концентрацию в плазме крови ивабрадина и его активность и потребовать подбора более высокой дозы ивабрадина. Одновременное применение ивабрадина в дозе 10 мг 2 раза в сутки и лекарственные средства, содержащих Зверобой продырявленный, снижает AUC ивабрадина в 2 раза. Одновременное применение лекарственных средств, содержащих Зверобой продырявленный, и ивабрадина не рекомендуется.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Отсутствует клинически значимое влияние на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении с ингибиторами протонной помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил), ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин), блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (амлодипин, лацидипин), дигоксином и варфарином.

Ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Одновременное применение ивабрадина и ингибиторов АПФ, АРА II, бета-адреноблокаторов, диуретиков, антагонистов альдостерона, нитратов короткого и пролонгированного действия, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, фибратов, ингибиторов протонной помпы, гипогликемических средств для приема внутрь, ацетилсалициловой кислоты и других антиагрегантных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

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 эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений (например, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) у пациентов со стенокардией.

Контроль ЧСС

Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии ивабрадином или перед повышением дозы ивабрадина у пациента, получающего препарат, должна быть выполнена оценка ЧСС в покое одним из следующих способов: серийное измерение ЧСС в покое, ЭКГ в покое или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Такая оценка также должна быть проведена у пациентов с низкой ЧСС (особенно если ЧСС становится менее 50 уд/мин) или после снижения дозы ивабрадина.

Нарушения сердечного ритма

Ивабрадин неэффективен для лечения или профилактики нарушений сердечного ритма. Эффективность ивабрадина снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Ивабрадин не рекомендуется применять пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими аритмиями, влияющими на функцию синусового узла.

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

Во время терапии ивабрадином следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включить мониторирование ЭКГ. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и субъективных симптомах фибрилляции предсердий и о необходимости обратиться к врачу в случае появления таких симптомов.

Если во время терапии ивабрадином у пациента возникла фибрилляция предсердий, следует тщательным образом пересмотреть отношение ожидаемой пользы к возможному риску дальнейшего применения ивабрадина.

Пациенты с ХСН и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным врачебным наблюдением

Применение у пациентов с брадикардией

Применение препарата Бравадин® противопоказано пациентам с ЧСС менее 70 уд/мин в состоянии покоя до начала терапии.

Если при применении препарата Браведин® ЧСС в покое урежается менее 50 уд/мин или у пациента отмечаются симптомы, связанные с брадикардией (головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), дозу препарата необходимо уменьшить.

Если при снижении дозы препарата Браведин® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, терапию препаратом Браведин® следует прекратить.

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Одновременное применение препарата Браведин® с БМКК, урежающими пульс (верапамил, дилтиазем), не рекомендуется. При одновременном применении с нитратами или БМКК, производными дигидропиридина (амлодипин), изменения профиля безопасности проводимой терапии не отмечалось. Не установлено, что одновременное применение с БМКК, производными дигидропиридина, повышает эффективность ивабрадина.

Хроническая сердечная недостаточность

Возможность применения препарата Браведин® рассматривается только у пациентов со стабильным течением ХСН. При применении препарата Браведин® у пациентов с ХСН IV функционального класса по классификации NYHA следует соблюдать осторожность в связи с ограниченным количеством данных по применению у этой группы пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется применение препарата Браведин® сразу после перенесенного инсульта в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности в данный период.

Зрительные функции

Препарат Браведин® влияет на функцию сетчатки глаза. Нет доказательств токсического действия длительного применения Браведин® на сетчатку глаза (см. раздел «Фармакодинамика»). При возникновении каких-либо нарушений зрительного восприятия, не описанных в настоящей инструкции, применение препарата Браведин® следует прекратить. При применении препарата Браведин® у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки следует соблюдать осторожность.

Артериальная гипотензия

Препарат Браведин® следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипотензией (недостаточное количество клинических данных).

Применение препарата Браведин® противопоказано у пациентов с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) – нарушения сердечного ритма

Не доказано увеличение риска развития тяжелой брадикардии на фоне применения препарата Браведин® при восстановлении синусового ритма во время фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, в связи с отсутствием достаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, применение препарата Браведин® следует прекратить за 24 часа до ее проведения.

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

Препарат Браведин® не применяется у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, а также у пациентов, принимающих ЛС, удлиняющие интервал QT. При необходимости одновременного применения требуется строгий контроль ЭКГ.

Урежение ЧСС вследствие применения препарата Браведин® может усугубить удлинение интервала QT и спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение гипотензивной терапии

В клиническом исследовании случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимавших ивабрадин (7,1%), в сравнении с группой плацебо (6,1%). Такие случаи встречались особенно часто непосредственно после изменения гипотензивной терапии, носили временный характер и не влияли на эффективность терапии ивабрадином. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с ХСН, принимающих препарат Браведин®, следует контролировать АД через определенные интервалы времени.

Умеренная печеночная недостаточность

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

Тяжелая почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Браведин® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 15 мл/мин).

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Браведин® содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали присутствие репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности и тератогенного действия.

Препарат Браведин® противопоказан для применения при беременности в связи с недостаточным количеством данных по безопасности.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Браведин® в период грудного вскармливания противопоказано.

Неизвестно, проникает ли ивабрадин в грудное молоко.

При необходимости применения препарата Браведин® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на способность управления автотранспортом и другими техническими устройствами

Было проведено исследование с целью оценить возможное влияние ивабрадина на способность управлять автомобилем с участием здоровых добровольцев, по результатам которого способность управлять автомобилем не изменялась. Однако в постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях ухудшения способности управлять автотранспортом вследствие симптомов, связанных с нарушением зрения.

Препарат Браведин® может вызывать временное изменение световосприятия (преимущественно в виде фотопсии), что должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время.

Передозировка

Симптомы: передозировка препарата Браведин® может приводить к тяжелой и продолжительной брадикардии.

Лечение: лечение тяжелой брадикардии симптоматическое и должно осуществляться в условиях специализированных отделений стационара. В случае сочетания брадикардии с нарушением показателей гемодинамики необходимо применение бета-адреномиметиков (изопреналин). При необходимости – имплантация электрокардиостимулятора.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 7,5 мг.

По 14 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 4, 7 или 8 блистеров помещают вместе с с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

100015, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14.

Тел.: +99871 150 28 28, +99871 150 29 29.

Телефакс: +99871 150 10 44.