

Состав

действующее вещество: ивабрадин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 7,5 мг ивабрадина, что эквивалентно 8,085 мг ивабрадина гидрохлорида;

вспомогательные вещества: лактоза, магния стеарат, крахмал кукурузный, мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза;

пленочная оболочка: гипромеллоза, титана диоксид (E 171), тальк, пропиленгликоль, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: бледно-розовато-оранжевые, круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки, со скошенным краем.

Фармакотерапевтическая группа

Кардиологические средства. Другие кардиологические средства.

Код АТХ С01ЕВ17.

Фармакодинамика

Механизм действия

Ивабрадин - это вещество, которое снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), действуя на водителя ритма сердца путем селективного и специфического угнетения If-потока, контролирует спонтанную диастолическую деполяризацию на уровне синусового узла, регулируя ЧСС. Ивабрадин действует исключительно на синусовый узел и не влияет на внутрипредсердную, АВ-и внутрижелудочковую проводимость, сократимость миокарда и реполяризацию желудочков.

Ивабрадин также может взаимодействовать с I_h-потоком сетчатки глаза, который похож по структуре с If-потоком синусового узла сердца. Это лежит в основе развития временного нарушения световосприятия вследствие уменьшения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. При появлении триггерных обстоятельств (внезапная смена освещения) частичное подавление

ивабрадином I_h-потока может привести к неожиданному возникновению у пациентов зрительных феноменов. Зрительные феномены (фосфен) проявляются как временное повышение яркости на ограниченном участке поля зрения (см. раздел «Побочные реакции»).

Фармакодинамические эффекты

Основной фармакодинамическим свойством ивабрадина является выборочное дозозависимое снижение ЧСС. Анализ уменьшения ЧСС при применении ивабрадина в дозах <20 мг 2 раза в сутки показал тенденцию к возникновению эффекта плато, снижает риск возникновения тяжелой брадикардии <40 уд./мин (см. раздел «Побочные реакции»).

При применении ивабрадина в рекомендованных терапевтических дозах (5-7,5 мг 2 раза в сутки) ЧСС снижается примерно на 10 уд./мин в состоянии покоя и при нагрузке. Это уменьшает работу сердца и потребление кислорода миокардом. Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект отсутствует) и реполяризацию желудочков:

- в клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не влиял на AV либо интравентрикулярную проводимость или на корректируемый интервал QT;
- у пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составляет 30-45%) ивабрадин не проявлял никакого негативного влияния на показатели фракции выброса левого желудочка.

Клиническая эффективность и безопасность

В ходе исследований было доказано антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина.

Эти свойства ивабрадина были подтверждены у пациентов старше 65 лет. Эффективность ивабрадина в дозах 5 и 7,5 мг 2 раза в сутки была постоянной во всех исследованиях по показателям тестов с физической нагрузкой (общая продолжительность нагрузки, время до возникновения лимитирующей стенокардии, время до развития приступа стенокардии, время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм) и сопровождалась уменьшением количества приступов стенокардии примерно на 70%. Режим дозирования ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивал стабильную эффективное действие в течение 24 часов.

В исследовании ивабрадина, который назначали дополнительно к атенололу в дозе 50 мг в сутки, наблюдалась дополнительная эффективность всех показателей тестов с физической нагрузкой через 12 часов после приема.

Исследования по изучению эффективности показали, что эффективность ивабрадина полностью сохраняется в течение 3 или 4 месяцев лечения. Во время этих исследований не наблюдалось случаев фармакологической толерантности (потери эффективности) или эффекта «отмены» после внезапного прекращения лечения. Антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина были связаны с дозозависимым снижением ЧСС и достоверным снижением двойного произведения (ПД), что отражает потребность миокарда в кислороде в покое и при физической нагрузке ($ПД = ЧСС \times \text{систолическое артериальное давление}$). Влияние ивабрадина на артериальное давление (АД) и резистентность периферических сосудов был минимальным и не имел клинического значения.

Долговременным исследованием подтверждено стойкий эффект ивабрадина по снижению ЧСС и продемонстрировано отсутствие влияния ивабрадина на метаболизм глюкозы и липидов.

Были подтверждены антиишемическая и антиангинальная эффективность и безопасность применения ивабрадина больным сахарным диабетом.

В большом исследовании по изучению заболеваемости и смертности пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка (фракции выброса левого желудочка $<40\%$), ивабрадин назначали на фоне оптимальной базисной терапии (86,9% пациентов получали бета-блокаторы). Основным критерием эффективности (первичная комбинированная конечная точка) была общее количество случаев кардиоваскулярной смерти, госпитализаций вследствие инфаркта миокарда, а также по поводу возникновения или ухудшения сердечной недостаточности (СН). Исследование показало отсутствие достоверной разницы в снижении первичной комбинированной конечной точки между группами ивабрадина или плацебо.

В большом исследовании по изучению заболеваемости и смертности пациентов с ишемической болезнью сердца без клинических признаков сердечной недостаточности (фракции выброса левого желудочка $>40\%$), ивабрадин назначали на фоне оптимальной базисной терапии. В этом исследовании применялась терапевтическая схема с высокими дозами, чем утверждено (начальная доза - 7,5 мг 2 раза в сутки (5 мг 2 раза в сутки для пациентов в возрасте от 75 лет) и титрования дозы до 10 мг 2 раза в сутки). Основным критерием эффективности была комбинированная первичная конечная точка, которая состояла из общего количества случаев сердечно-сосудистой смерти или нелетального инфаркта миокарда. Исследование не выявило разницы в частоте

возникновения комбинированной первичной конечной точки группы ивабрадина по сравнению с группой плацебо. Брадикардия наблюдалась в 17,9% пациентов группы ивабрадина (2,1% в группе плацебо). Во время исследования 7,1% пациентов получали верапамил, дилтиазем или ингибиторы СYP3A4 сильного действия.

Незначительное статистически достоверное увеличение частоты комбинированной первичной конечной точки наблюдалось в предварительно определенной подгруппе пациентов со стенокардией II класса или выше по классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний (CCS) (3,4% случаев в год против 2,9%); но в подгруппе общей популяции пациентов со стенокардией класса $CCS \geq II$ такого эффекта обнаружено не было. Применение в исследовании дозы, превышающей утвержденную, частично объясняет полученные результаты.

В исследовании по изучению заболеваемости и смертности, участвовали больные систолическое хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функциональных классов [по классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)] продолжительностью ≥ 4 недель, дисфункцией левого желудочка (фракции выброса левого желудочка $\leq 35\%$) и ЧСС ≥ 70 уд. / мин в состоянии покоя.

Пациенты получали стандартную терапию, включая применение бета-блокаторов (89%), ингибиторов АПФ и / или антагонистов ангиотензина II (91%), диуретиков (83%) и антагонистов альдостерона (60%). В группе ивабрадина 67% пациентов получали препарат в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки. Лечение ивабрадином ассоциировалось со снижением ЧСС в среднем на 15 уд. / Мин по сравнению с исходным значением 80 уд. / Мин.

Это исследование продемонстрировало клинически и статистически достоверное снижение частоты возникновения риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений и госпитализации по поводу усиления сердечной недостаточности уже в первые 3 месяца терапии.

Уменьшение частоты возникновения риска смертности наблюдалось независимо от пола, класса NYHA, ишемической или ишемической этиологии СН и наличия сопутствующего заболевания (сахарного диабета или артериальной гипертензии) в анамнезе пациента.

Это исследование продемонстрировало достоверное снижение частоты возникновения риска смертности в общей группе пациентов, получавших терапию бета-блокаторами. В подгруппе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд. / Мин, принимавших бета-блокаторы в рекомендованных дозах, не было выявлено

статистически достоверного влияния на комбинированную первичную конечную точку и другие вторичные конечные точки, включая госпитализацию по поводу усиления СН или смерть от СН.

В 28% больных группы ивабрадина отмечалось достоверное улучшение функционального класса (по классификации NYHA) по сравнению с 24% пациентов группы плацебо.

Контролируемые офтальмологические исследования системы фоторецепторов и зрительного ведущего пути (электроретинограмма, статистические и динамические поля, цветовое восприятие и визуальная активность) в 97 пациентов, получавших ивабрадин при хронической стабильной стенокардии в течение 3-х лет, не показали любую токсичность ивабрадина на сетчатку глаза .

Фармакокинетика

В физиологических условиях ивабрадин быстро высвобождается и имеет высокую растворимость в воде (> 10 мг/мл). Ивабрадин является S-энантиомером, который не показал биоконверсии *in vivo*. Основным активным метаболитом ивабрадина является N-десметилированный дериват.

Абсорбция и биодоступность

После приема ивабрадин быстро и почти полностью всасывается. При применении натощак максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1 час. Биодоступность ивабрадина составляет почти 40%, что обусловлено эффектом первого прохождения через пищеварительный тракт и печень. Прием препарата одновременно с пищей замедляет абсорбцию примерно на 1 час и повышает концентрацию в плазме на 20-30%. Чтобы избежать колебаний концентрации ивабрадина в плазме крови, препарат рекомендуется принимать во время еды (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Примерно 70% ивабрадина связывается с белками плазмы крови. Объем распределения в равновесном состоянии составляет около 100 л. При длительном применении рекомендуемой начальной дозы 5 мг 2 раза в сутки C_{max} в плазме составляет примерно 22 нг/мл ($CV = 29\%$). Средняя концентрация в плазме в состоянии равновесной концентрации составляет 10 нг/мл ($CV = 38\%$).

Метаболизм

Ивабрадин экстенсивно метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления системой цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Основным активным метаболитом ивабрадина является его N-десметилированный дериват (S18982), концентрация которого составляет 40% от концентрации ивабрадина гидрохлорида. Основным активным метаболитом также метаболизируется системой цитохрома CYP3A4. Ивабрадин имеет низкое сродство с CYP3A4, не переключает, но не ингибирует его, а значит, вероятно, не будет менять метаболизм CYP3A4 или его концентрацию в плазме крови. Однако ингибиторы и стимуляторы CYP3A4 могут в значительной степени влиять на концентрацию ивабрадина в плазме (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вывод

Основной период полувыведения ивабрадина составляет 2 часа (70-75% показателя площади под кривой на графике зависимости концентрации препарата в крови от времени наблюдения [AUC]), а эффективный период полувыведения - 11 часов. Общий клиренс ивабрадина - 400 мл/мин, а почечный клиренс ивабрадина - 70 мл/мин. Экскреция метаболитов равной степени с мочой и калом. Примерно 4% активного вещества выводятся с мочой в неизменном виде.

Линейность/нелинейность

Кинетика ивабрадина в дозе 0,5-24 мг является линейной.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (от 65 лет): фармакокинетические параметры (AUC и C_{max}) у больных этой возрастной группы не отличаются от фармакокинетических параметров общей популяции пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Почечная недостаточность: влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) на фармакокинетику ивабрадина минимально учитывая небольшую долю почечного клиренса (около 20%) от общего клиренса

ивабрадина и его основного метаболита S18982 (см. раздел «Способ применения и дозы »).

Печеночная недостаточность: у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (до 7 по шкале Чайлд-Пью) несвязанная AUC ивабрадина и основного метаболита были на 20% выше, чем у больных с нормальной функцией печени. Количество данных фармакокинетики ивабрадина у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью ограничена; данные в отношении больных тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Соотношение фармакокинетики/фармакодинамика

Анализ соотношения фармакокинетики и фармакодинамики продемонстрировал линейную зависимость уменьшения ЧСС от увеличения концентрации ивабрадина и его активного метаболита в плазме крови при применении доз 15-20 мг 2 раза в сутки. При применении больших доз снижение ЧСС становится непропорциональным к концентрации ивабрадина в плазме и имеет тенденцию достигать плато. Высокая концентрация ивабрадина в плазме может быть обусловлена применением ивабрадина в сочетании с сильными ингибиторами СYP3A4, что может привести к значительному уменьшению ЧСС, однако риск снижается при применении ивабрадина в комбинации с ингибиторами СYP3A4 умеренной силы (см. Разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Особенности применения »).

Показания

Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии.

Ивабрадин показан для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца, нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 70 уд./мин.

Препарат следует назначать:

- пациентам, которые имеют противопоказания или ограничения к применению бета-адреноблокаторов;
- в комбинации с бета-адреноблокаторами пациентам, состояние которых должным образом не контролируется при применении оптимальной дозы бета-адреноблокаторов.

Лечение хронической сердечной недостаточности.

Ивабрадин показан при хронической сердечной недостаточности II-IV класса (по классификации NYHA) с систолической дисфункцией пациентам с синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 75 уд./мин в сочетании со стандартной терапией, включая терапию бета-блокаторами, или при противопоказании или плохой переносимости бета-блокаторов (см. раздел «Фармакологические»).

Противопоказания

1. Гиперчувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам.
2. ЧСС в состоянии покоя <70 уд./мин до начала лечения.
3. Кардиогенный шок.
4. Острый инфаркт миокарда.
5. Тяжелая артериальная гипотензия (АД $<90/50$ мм рт. ст.).
6. Тяжелая печеночная недостаточность.
7. Синдром слабости синусового узла.
8. Синоатриальная блокада.
9. Нестабильная или острая сердечная недостаточность.
10. Наличие у пациента искусственного водителя ритма (ЧСС контролируется исключительно с помощью искусственного водителя ритма).
11. Нестабильная стенокардия.
12. АВ-блокада III степени.
13. Комбинация с ингибиторами P450 3A4 сильного действия противогрибковые препараты - производные азола (кетоконазол, итраконазол), макролидные антибиотики (klarитромицин, эритромицин для перорального применения, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы « взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Фармакокинетика »).
Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, принадлежащих к ингибиторам CYP3A4 умеренного действия, обладающие свойствами снижать ЧСС (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
14. Беременность, период кормления грудью. Также противопоказано женщинам репродуктивного возраста, которые не используют надлежащие меры контрацепции (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакодинамические взаимодействия

Нерекомендованных комбинации

Препараты, удлиняющие интервал QT

- Кардиоваскулярные: хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон.
- Некардиоваскулярные: пимозид, зипразидон, сертиндол, Мефлоквин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин внутривенный.

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и кардиоваскулярных и некардиоваскулярных препаратов, удлиняющих интервал QT, поскольку уменьшение ЧСС может усилить пролонгации интервала QT. При необходимости такой комбинации следует обеспечить тщательное наблюдение сердечной деятельности (см. раздел «Особенности применения»).

Комбинации, требующие осторожности при применении

Салуретики (тиазидные и петлевые)

Гипокалиемия повышает риск развития аритмии. Ивабрадин может вызвать брадикардии, которая на фоне гипокалиемии может спровоцировать аритмию тяжелой степени, особенно у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, как врожденного, так и вызванного лекарственными средствами.

Фармакокинетические взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Ивабрадин метаболизируется только с помощью цитохрома CYP3A4 и очень слабым ингибитором этого цитохрома. Было подтверждено, что ивабрадин не влияет на метаболизм и концентрацию в плазме крови других производных CYP3A4 (слабых, умеренных и сильных). Ингибиторы и стимуляторы CYP3A4 могут взаимодействовать с ивабрадином, что имеет клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетику. Исследования, в которых изучали взаимодействия препаратов, подтвердили, что ингибиторы CYP3A4 повышают концентрацию ивабрадина в плазме крови, в то время как индукторы CYP3A4 снижают ее. Увеличение концентрации ивабрадина в плазме крови повышает риск развития чрезмерной брадикардии (см. Раздел «Особенности применения»).

Противопоказаны комбинации

Противопоказано одновременное применение ивабрадина и таких сильных ингибиторов CYP3A4, как противогрибковые препараты, относящиеся к азолам (кетоконазол, итраконазол), макролидные антибиотики (klarитромицин, эритромицин для перорального применения, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. раздел «Противопоказания»). Такие сильные ингибиторы CYP3A4, как кетоконазол (200 мг/сут) и джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки), повышают среднюю концентрацию ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

Ингибиторы CYP3A4 умеренного действия

Комбинация ивабрадина с препаратами, снижающими ЧСС, такими как дилтиазем и верапамил, приводит к повышению концентрации ивабрадина (в 2-3 раза по показателю AUC) и дополнительного снижения ЧСС на 5 уд./мин. Одновременное применение ивабрадина и этих лекарственных средств противопоказано (см. «Противопоказания»).

Нерекомендованные комбинации

Грейпфрутовый сок

Одновременный прием грейпфрутового сока и ивабрадина в 2 раза увеличивает концентрацию последнего в плазме крови. Поэтому следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Комбинации, требующие осторожности при применении

Другие ингибиторы СYP3A4 умеренного действия (например флуконазол)

Одновременное применение с ивабрадином может быть начато с дозы 2,5 мг 2 раза в сутки, если ЧСС в состоянии покоя >70 уд./мин. Необходимо проводить наблюдения за ЧСС.

Стимуляторы СYP3A4: рифампицин, барбитураты, фенитоин, зверобой (Hypericum perforatum)

Одновременное применение этих препаратов с ивабрадином может привести к уменьшению концентрации последнего и снижению его эффективности, в результате чего возникнет необходимость корректировать дозу ивабрадина. При одновременном применении ивабрадина в дозе 10 мг 2 раза в сутки и зверобоя концентрация ивабрадина снижается в 2 раза. Поэтому следует избегать применения зверобоя при лечении ивабрадином.

Другие комбинации

Сообщалось об отсутствии клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику ивабрадина таких лекарственных средств, как: ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол), силденафил, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лацидипином), дигоксин и варфарин. Было доказано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина и варфарина, а также на фармакодинамику аспирина.

Подтверждена возможность применения ивабрадина с ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензина II, бета-блокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и длительного действия, ингибиторами ГМГ-

КоА-редуктазы, фибратами, ингибиторами протонной помпы, пероральных противодиабетических средств, аспирином и другими антикоагулянтами .

Особенности применения

Особые предостережения

Недостаточно благоприятное влияние на клинические исходы заболевания у пациентов с симптоматической хронической стабильной стенокардией

Ивабрадин показан только для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии, так как лечение ивабрадином не продемонстрировало снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (таких как инфаркт миокарда или смерть в результате сердечно-сосудистых осложнений) (см. Раздел «Фармакологические»).

Измерение ЧСС

Учитывая возможность существенного колебания ЧСС, следует определять ЧСС в состоянии покоя перед началом лечения, а в случае необходимости проведения титрования дозы ивабрадина следует проводить серийные измерения ЧСС, ЭКГ или круглосуточное амбулаторное наблюдение. Это также касается пациентов с низким уровнем ЧСС, особенно если ЧСС снижается до <50 уд./мин, или после уменьшения дозы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Аритмии

Ивабрадин не назначают для профилактики и лечения аритмий. Если во время терапии ивабрадином у пациента возникает тахикардия (желудочковая или суправентрикулярная), прием ивабрадина уже не целесообразно. Именно поэтому ивабрадин не рекомендуется применять пациентам с фибрилляцией предсердий и другими видами аритмий, которые влияют на функцию синусового узла.

У пациентов, принимающих ивабрадин, повышается риск развития фибрилляции предсердий (см. Раздел «Побочные реакции»). Фибрилляция предсердий возникает чаще у пациентов, одновременно принимающих амиодарон или сильнодействующие антиаритмические лекарственные средства I класса. Во время лечения ивабрадином рекомендуется регулярное клиническое наблюдение за состоянием пациентов с целью своевременной диагностики

развития мерцательной аритмии (пароксизмальной или персистирующей) с проведением ЭКГ, если это клинически обосновано (ухудшение симптомов стенокардии, palpitation, нерегулярный пульс). Пациентов следует предупредить о симптомах фибрилляции предсердий и о необходимости сообщать врачу в случае их возникновения. Если во время лечения возникает фибрилляция предсердий, следует тщательно взвесить целесообразность продолжения терапии ивабрадином с учетом соотношения польза/риск.

Пациенты с ХСН, нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса) и желудочковой десинхронизацией должны находиться под тщательным наблюдением.

Пациенты с АВ-блокадой II степени

Таким пациентам ивабрадин не рекомендуется.

Пациенты с низкой ЧСС

Не следует назначать ивабрадин пациентам, у которых ЧСС в состоянии покоя до начала лечения составляет <70 уд./мин (см. раздел «Противопоказания»). Если во время терапии ЧСС в покое снижается до <50 уд./мин или у пациента возникают симптомы брадикардии (головокружение, слабость, артериальная гипотензия), дозу необходимо постепенно уменьшить или прекратить прием препарата, если ЧСС остается <50 уд./мин или симптомы брадикардии продолжаются (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Комбинация с блокаторами кальциевых каналов

Применять ивабрадин вместе с блокаторами кальциевых каналов, которые уменьшают ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Сообщений об опасности использования ивабрадина с нитратами короткого и длительного действия, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (амлодипин) не поступало. Дополнительная эффективность ивабрадина в комбинации с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов не исследовалась (см. Раздел «Фармакологические»).

Хроническая сердечная недостаточность

Принимая решение о начале терапии ивабрадином при СН, необходимо оценить состояние пациента. Лечение возможно только при условии, если СН является стабильной. Больным ХСН IV функционального класса (по классификации NYHA) ивабрадин следует применять с осторожностью из-за ограниченного количества данных по этой группе пациентов.

Инсульт

Ивабрадин не рекомендуется назначать больным сразу же после перенесенного инсульта, потому что исследования с участием такой группы пациентов не проводились.

Воздействие на органы зрения

Есть данные, что ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. Нет доказательств токсического действия длительного применения ивабрадина на сетчатку (см. раздел «Фармакологические»). В случае возникновения каких-либо непредвиденных нарушений зрения лечение необходимо прекратить. С осторожностью следует назначать ивабрадин пациентам с пигментным ретинитом.

Меры предосторожности при применении

Пациенты с артериальной гипотонией

Из-за отсутствия достаточного количества данных о применении ивабрадина у пациентов с артериальной гипотонией легкой и средней степени тяжести таким больным следует применять с осторожностью. Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой артериальной гипотензией (АД <90/50 мм рт. ст.) (См. Раздел «Противопоказания»).

Фибрилляция предсердий - кардиоаритмия

Доказательств риска возникновения тяжелой брадикардии при восстановлении синусового ритма при проведении фармакологической кардиоверсии у пациентов, которые лечились ивабрадином, нет. Однако в связи с отсутствием

достаточного количества данных проводить DC-кардиоверсию (которая не является неотложной) рекомендуется не ранее чем через 24 часа после последнего приема ивабрадина.

Пациенты, имеющие врожденный удлинённый интервал QT или принимают препараты, которые удлиняют интервал QT

Таким больным следует избегать применения ивабрадина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В случае необходимости назначения ивабрадина вышеупомянутым пациентам рекомендуется тщательное кардиологическое наблюдение. Уменьшение ЧСС в результате применения ивабрадина может усилить удлинение интервала QT, что ассоциируется с возникновением аритмий тяжелой степени, особенно пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с артериальной гипертензией, требующих изменений в лечении

У пациентов, получавших ивабрадин, наблюдалось больше эпизодов повышения АД (7,1%) по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо (6,1%). Эти эпизоды чаще возникали вскоре после изменений в лечении артериальной гипертензии, были временными и не влияли на терапевтический эффект ивабрадина. В случае внедрения изменений в терапии пациентов с ХСН при применении ивабрадина АО следует контролировать через определенные промежутки времени (см. раздел «Побочные реакции»).

Вспомогательные вещества. В состав препарата входит лактоза, поэтому пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа не следует его применять.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Ивабрадин не влияет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Однако сообщалось о случаях нарушения способности управлять автомобилем через зрительные симптомы. Применение ивабрадина может вызвать временное возникновение зрительных феноменов, преимущественно в

виде фосфенов, которые обычно появляются в результате внезапного изменения интенсивности света. Это необходимо учитывать при управлении автомобилем, особенно ночью, и при работе с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Женщины репродуктивного возраста

Во время лечения женщинам репродуктивного возраста следует применять надлежащие меры контрацепции.

Беременность

Данные по применению ивабрадина беременными женщинами отсутствуют или ограничены. Исследования на животных показали токсическое воздействие ивабрадина на репродуктивность, а также наличие эмбриотоксического и тератогенного действия. Потенциальный риск для людей неизвестен. Поэтому применение ивабрадина при беременности противопоказано (см. «Противопоказания»).

Кормление грудью

Исследования на животных показали, что ивабрадин проникает в грудное молоко. Поэтому применение ивабрадина во время кормления грудью противопоказано.

Женщинам, которые нуждаются в лечении ивабрадином, следует прекратить кормление грудью и выбрать другой способ кормления ребенка.

Фертильность

В ходе исследований на животных влияния ивабрадина на фертильность самок и самцов не было выявлено.

Способ применения и дозы

Препарат Бравадин® назначают взрослым.

Таблетки принимают внутрь 2 раза в сутки: утром и вечером во время еды (см. раздел «Фармакокинетика»).

Таблетку препарата Берадин® 5 мг можно разделить на равные части.

Таблетка Берадин® 7,5 мг не подлежит разделу.

Симптоматическое лечение хронической стабильной стенокардии

Решение о начале лечения или титрования дозы рекомендуется принимать при наличии результатов серийных измерений ЧСС, ЭКГ или круглосуточного амбулаторного наблюдения.

Для пациентов в возрасте до 75 лет начальная доза ивабрадина не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки. Если у пациентов, принимающих ивабрадин по 2,5 мг или 5 мг 2 раза в сутки, после 3-4 недель лечения продолжают симптомы стабильной стенокардии, дозу можно повысить до следующей, при условии хорошей переносимости начальной дозы и если ЧСС в состоянии покоя остается на уровне >60 уд./мин. Поддерживающая доза не должна превышать 7,5 мг 2 раза в сутки.

В случае отсутствия уменьшения симптомов стенокардии в течение 3 месяцев после начала лечения прием ивабрадина следует прекратить.

Кроме того, следует рассмотреть целесообразность продолжения терапии, если ответ на симптоматическое лечение незначителен и отсутствует клинически значимое снижение ЧСС в состоянии покоя в течение 3 месяцев лечения.

Если во время лечения ЧСС снижается <50 уд./мин в состоянии покоя или у пациента возникают симптомы брадикардии (головокружение, слабость, артериальная гипотензия), дозу необходимо постепенно уменьшить, включая возможность применения низкой дозы 2,5 мг 2 раза в сутки (1/2 таблетки препарата Берадин® 5 мг 2 раза в сутки). После уменьшения дозы следует контролировать ЧСС (см. Раздел «Особенности применения»). Прием препарата следует прекратить, если ЧСС остается на уровне <50 уд./мин или если симптомы брадикардии продолжают, несмотря на уменьшение дозы.

Лечение хронической сердечной недостаточности

Начинать лечение можно только пациентам со стабильной СН по назначению врача с опытом лечения ХСН.

Рекомендованная начальная доза ивабрадина составляет 5 мг 2 раза в сутки. После 2-недельного курса лечения дозу можно повысить до 7,5 мг 2 раза в сутки

в случае, если во время лечения ивабрадином ЧСС остается на уровне >60 уд./мин в состоянии покоя; или дозу необходимо снизить до 2,5 мг 2 раза в сутки (½ таблетки препарата Брвадин® 5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС остается на уровне <50 уд. / мин в состоянии покоя или у пациента возникают симптомы брадикардии (головокружение, слабость, артериальная гипотензия). Если ЧСС находится в диапазоне 50-60 уд./мин, дозу ивабрадина 5 мг 2 раза в сутки оставляют неизменной.

Если во время лечения ЧСС снижается <50 уд./мин в покое или у пациента возникают симптомы брадикардии, при применении ивабрадина по 7,5 или 5 мг 2 раза в сутки необходимо постепенно снизить дозу до следующей меньшей. Если ЧСС является постоянно >60 уд./мин в состоянии покоя, пациентам, принимающим ивабрадин по 2,5 или 5 мг 2 раза в сутки, следует постепенно повысить дозу до следующей большей.

Применение препарата необходимо прекратить, если во время лечения ЧСС остается <50 уд./мин или симптомы брадикардии продолжаются (см. Раздел «Особенности применения»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте от 75 лет лечение начинают с меньшей начальной дозы (2,5 мг 2 раза в сутки, то есть ½ таблетки препарата Брвадин® 5 мг 2 раза в сутки). При необходимости дальнейшего уменьшения ЧСС дозу можно постепенно повысить.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациенты, у которых клиренс креатинина >15 мл/мин, не требуют коррекции дозы (см. Раздел «Фармакокинетика»). Из-за отсутствия достаточного количества данных больным с клиренсом креатинина <15 мл/мин ивабрадин следует назначать с осторожностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациенты с печеночной недостаточностью легкой степени не нуждаются в коррекции дозы. С осторожностью назначают ивабрадин пациентам с умеренной

печеночной недостаточностью. Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью в связи с отсутствием исследований с участием этой группы больных, а также из-за возможности значительного увеличения концентрации препарата в крови (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Дети

Безопасность и эффективность применения ивабрадина детям (<18 лет) не установлена.

Передозировка

Передозировка ивабрадином может привести к тяжелой и продолжительной брадикардии (см. раздел «Побочные реакции»). Тяжелые формы брадикардии требуют симптоматической терапии в специализированных учреждениях. В случае возникновения брадикардии с нарушением гемодинамических показателей рекомендовано применение внутривенных бета-стимулирующих средств, таких как изопреналин. В крайне тяжелых случаях можно рассмотреть вопрос о временном использовании электрокардиостимулятора.

Побочные реакции

Наиболее частые побочные реакции ивабрадина - зрительные феномены (фосфен) и брадикардия - дозозависимы и обусловлены его фармакологическим механизмом действия.

Во время лечения могут проявляться нижеприведенные побочные реакции, которые по частоте распределены следующим образом: очень часто (³ 1/10) часто (³ 1/100, <1/10); нечасто (³ 1/1000, <1/100) редко (³ 1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестно (невозможно определить по имеющейся информации).

Со стороны системы крови и лимфатической системы. Нечасто: эозинофилия.

Со стороны обмена веществ, метаболизма. Нечасто: повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови.

Неврологические расстройства. Часто: головная боль, обычно во время первого месяца лечения; головокружение, вероятно связано с брадикардией. Нечасто *: обморок, вероятно связана с брадикардией.

Со стороны органов зрения. Очень часто зрительные феномены (фосфен). Часто: размытое зрение. Нечасто *: диплопия, нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата. Нечасто: вертиго.

Кардиальные нарушения. Часто брадикардия АВ-блокада I степени (на ЭКГ - удлинение интервала PQ) желудочковая экстрасистолия фибрилляция предсердий. Нечасто пальпитация, наджелудочковая экстрасистолия. Очень редко АВ-блокада II и III степени; синдром слабости синусового узла.

Со стороны сосудов. Часто неконтролируемое артериальное давление. Нечасто *: артериальная гипотензия, вероятно связана с брадикардией.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Нечасто одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Нечасто тошнота, запор, диарея, боль в абдоминальной области *.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки. Нечасто *: ангионевротический отек; высыпания. Редко *: эритема, зуд, крапивница.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани. Нечасто мышечные спазмы.

Общие расстройства. Нечасто *: астения, вероятно связана с брадикардией; усталость, вероятно связана с брадикардией. Редко *: недомогание, вероятно связано с брадикардией.

Исследование. Нечасто: повышение уровня креатинина в плазме крови удлинение интервала QT на ЭКГ.

Частота проявлений побочных реакций, выявленных с помощью спонтанных сообщений, рассчитанная по данным клинических исследований.

Описание некоторых побочных реакций

Зрительные феномены (фосфен) наблюдались в 14,5% пациентов в виде временного повышения яркости на ограниченном участке поля зрения. Обычно их возникновения обусловлено внезапным изменением интенсивности света. Фосфен также описывают как ореол, декомпозиции изображения (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), яркие цветные вспышки или многократное изображение (персистенция сетчатки). Фосфен возникают

преимущественно в течение двух первых месяцев лечения и могут повторяться позже. Сообщалось основном о легкой или умеренной интенсивности фосфен. Все фосфен проходили во время лечения или после его прекращения, большинство (77,5%) - в течение терапии. Менее 1% пациентов нуждались изменений обычной деятельности или отмены лечения из-за возникновения фосфен.

Брадикардия наблюдалась у 3,3% пациентов, особенно в течение первых 2-3 месяцев от начала лечения. Тяжелой формой брадикардии с ЧСС ≤ 40 уд./мин имели 0,5% пациентов.

Фибрилляция предсердий наблюдалась в 5,3% пациентов, принимавших ивабрадин по сравнению с 3,8% пациентов группы плацебо.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывное наблюдение соотношение между пользой и рисками, связанными с применением лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения должны подавать информацию о любых подозреваемые побочные реакции с помощью национальной системы отчетности.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Для лекарственного средства не требуются специальные условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Словения/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).