

## **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<sub>h</sub>-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<sub>h</sub>-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 ( $\text{ПД} = \text{ЧСС} \times \text{систолическое артериальное давление}$ ). 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  $\geq 4$  недель, дисфункцией левого желудочка (фракции выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ ) и ЧСС  $\geq 70$  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  $\geq 75$  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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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 переключается 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 неизмененном 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<sub>max</sub>) 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 CYP3A4, что может привести к значительному уменьшению ЧСС, однако риск снижается при применении ивабрадина в комбинации с ингибиторами CYP3A4 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  $\geq 70$  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  $\geq 75$  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 Браведин® назначают взрослым.*

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



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

Таблетка Бравадин® 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 Бравадин® 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  $\leq 40$  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](#).