

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бравадин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ивабрадин.

Бравадин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5,864 мг ивабрадина гидробромида, что соответствует 5 мг ивабрадина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 64,636 мг, кроскармеллоза натрия (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка содержит 8,796 мг ивабрадина гидробромида, что соответствует 7,5 мг ивабрадина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 96,954 мг, кроскармеллоза натрия (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бравадин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-оранжевого цвета, с риской на одной стороне.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой бледно-оранжевого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

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

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-оранжевого цвета, с фаской.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой бледно-оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Бравадин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца (ИБС) у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений (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 (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, проведение электрокардиографии (ЭКГ) или 24-часовое амбулаторное наблюдение.

Начальная доза препарата Браладин не должна превышать 5 мг два раза в сутки у пациентов до 75 лет.

Если симптомы сохраняются в течение 3–4 недель, 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 Браладин в дозе 2,5 мг (½ таблетки 5 мг) два раза в сутки или 5 мг (1 таблетка 5 мг) два раза в сутки. Поддерживающая доза препарата Браладин не должна превышать 7,5 мг (1½ таблетки 5 мг) два раза в сутки.

Применение препарата Браладин 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 Браладин 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 артериального давления (АД)), необходимо уменьшить дозу препарата Бравалин до 2,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки 5 мг) два раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел 4.4.). Если при снижении дозы препарата Бравалин ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Терапия хроническая сердечная недостаточность

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

Рекомендуемая начальная доза препарата Бравалин составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг два раза в сутки).

После двух недель применения суточная доза препарата Бравалин может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг два 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 ($\frac{1}{2}$ таблетки 5 мг) два раза в сутки.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд/мин рекомендуемая поддерживающая доза препарата Бравалин составляет 5 мг два раза в сутки.

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

Если у пациентов, получающих препарат Бравалин в дозе 2,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки 5 мг) два раза в сутки или 5 мг два раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин, доза препарата Бравалин может быть увеличена.

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

Особые группы пациентов

Пациенты старше 75 лет

Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Бравалин составляет 2,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки 5 мг) два раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата Бравалин.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с клиренсом креатинина (КК) более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата Бравалин составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг два раза в сутки) (см.

раздел 5.2.). 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 два 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Брвадин у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Препарат Брвадин противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (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 4.3., 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри, два раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивабрадину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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.).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (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 протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы 4.5. и 5.2.).
- Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС (см. раздел 4.5.).
- Беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Печеночная недостаточность средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT (см. раздел 4.5.); одновременное применение лекарственных средств, 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 4.5.).

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 (см. раздел 5.1.).

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 (см. раздел 4.2.).

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 (см. раздел 4.8.). 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 мониторинг 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 Брвадин противопоказано пациентам с ЧСС менее 70 уд/мин в состоянии покоя до начала терапии (см. раздел 4.3.).

Если при применении препарата Брвадин 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 Брвадин ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, терапию препаратом Брвадин следует прекратить (см. раздел 4.2.).

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Одновременное применение препарата Брвадин с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими пульс (верапамил, дилтиазем), противопоказано (см. раздел 4.3. и 4.5.). 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 (см. раздел 5.1.).

ХСН

Возможность применения препарата Бравадин рассматривается только у пациентов со стабильным течением ХСН. При применении препарата Бравадин 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 Бравадин сразу после перенесенного инсульта в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности в данный период.

Нарушения зрения

Препарат Бравадин влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел 5.1.). Нет доказательств токсического действия длительного применения (свыше 1 года) ивабрадина на сетчатку глаза. При возникновении каких-либо нарушений зрительного восприятия, не описанных в настоящей инструкции, применение препарата Бравадин следует прекратить. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат следует принимать с осторожностью.

Артериальная гипотензия

Препарат Бравадин следует применять с осторожностью у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипотензией (недостаточное количество клинических данных).

Применение препарата Бравадин 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 Бравадин 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 Бравадин 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 Бравадин не применяется у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, а также у пациентов, принимающих лекарственные средства, удлиняющие

интервал QT. При необходимости одновременного применения требуется строгий контроль ЭКГ.

Урежение ЧСС вследствие применения препарата Брвадин 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 Брвадин, следует контролировать АД через определенные интервалы времени (см. раздел 4.8.).

Печеночная недостаточность средней степени тяжести

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Брвадин у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 4.2.).

Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести

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

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Нежелательные сочетания лекарственных средств

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).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных средств, поскольку урежение ЧСС может вызывать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости одновременного применения требуется тщательный контроль ЭКГ (см. раздел 4.4.).

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 лекарственного средства.

Фармакокинетическое взаимодействие

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 4.4.).

Одновременное применение противопоказано

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики из группы макролидов (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. раздел 4.3.). Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 –

кетоконазол (200 мг один раз в сутки) или джозамицин (1 г два 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 (лекарственные средства, урежающие сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2–3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Данное применение противопоказано (см. раздел 4.3.).

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Грейпфрутовый сок

При одновременном применении с грейпфрутовым соком отмечалось повышение концентрации ивабрадина в плазме крови в два раза. Во время применения ивабрадина по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

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 два 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 потребовать подбора более высокой дозы ивабрадина. Одновременное применение ивабрадина в дозе 10 мг два раза в сутки и лекарственных средств, содержащих Зверобой продырявленный, снижает AUC ивабрадина в два 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), БМКК (амлодипин, лацидипин), дигоксином и варфарином.

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

Одновременное применение ивабрадина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

В исследованиях с участием животных показано, что ивабрадин выводится с грудным молоком.

Применение препарата Бравадин в период грудного вскармливания противопоказано.

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

Фертильность

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

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

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

Препарат Бравадин может вызывать временное изменение световосприятия (преимущественно в виде фотопсии) (см. раздел 4.8.), что должно приниматься во внимание

при управлении транспортными средствами и механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Табличный перечень нежелательных реакций

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций

СОК	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Нечасто	Гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, особенно в первый месяц терапии Головокружение, возможно связанное с брадикардией
	Нечасто	Обморок, возможно связанный с брадикардией
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Изменение световосприятия (фосфены)
	Часто	Нечеткость зрения
	Нечасто	Диплопия Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго

Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия Атриовентрикулярная блокада I степени (удлиненный интервал PQ на ЭКГ) Желудочковая экстрасистолия Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)
	Нечасто	Ощущение сердцебиения Наджелудочковая экстрасистолия Удлинение интервала QT на ЭКГ
	Очень редко	Атриовентрикулярная блокада II степени Атриовентрикулярная блокада III степени Синдром слабости синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Неконтролируемое артериальное давление
	Нечасто	Артериальная гипотензия, возможно связанная с брадикардией
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Тошнота Запор Диарея Боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь Эритема
	Редко	Кожный зуд Ангioneвротический отек Крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Спазмы мышц
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Повышенная концентрация креатинина в плазме крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения, возможно связанная с брадикардией Утомляемость, возможно связанная с брадикардией
	Редко	Недомогание, возможно связанная с брадикардией

Описание некоторых нежелательных реакций

Изменение световосприятия (фосфены)

Изменение световосприятия (фосфены) отмечались у 14,5 % пациентов и описывались как

преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения.

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

Брадикардия

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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 установка временного водителя ритма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C01EB17

Механизм действия

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

Ивабрадин также может взаимодействовать с I_h каналами сетчатки глаза, сходными с I_f каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки 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 4.8.).

Фармакодинамические эффекты

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 два раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд/мин) (см. раздел 4.8.).

При назначении 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 два раза в сутки улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3–4 недели терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7,5 мг два раза в сутки. В частности, дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 мг до 7,5 мг два раза в сутки был установлен в сравнительном исследовании с ателололом. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 минуту через 1 месяц применения ивабрадина в дозе 5 мг два раза в сутки, при этом после дополнительного 3-х месячного курса приема ивабрадина в дозе 7,5 мг два раза в сутки внутри отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 секунд.

Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность ивабрадина при применении в дозах 5 мг и 7,5 мг два раза в сутки отмечалась в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала развития приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм), а также сопровождалась уменьшением частоты развития

приступов стенокардии примерно на 70 %. Применение ивабрадина два раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов.

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

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

В исследованиях клинической эффективности препарата действие ивабрадина полностью сохранялось на протяжении 3- и 4-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 ($\text{ЧСС} \times \text{систолическое АД}$), 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.

В исследовании у пациентов с ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности (ФВЛЖ более 40 %) на фоне поддерживающей терапии, терапия ивабрадином в дозах выше рекомендованных (начальная доза 7,5 мг два раза в день (5 мг два раза в день, при возрасте старше 75 лет), которая затем титровалась до 10 мг два раза в день) не оказала существенного влияния на первичную комбинированную конечную точку (смерть вследствие сердечно-сосудистой причины или развитие не фатального инфаркта миокарда). Частота развития брадикардии в группе пациентов, получавших ивабрадин составила 17,9 %. 7,1 % пациентов в ходе исследования принимали верапамил, дилтиазем или мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.

У пациентов со стенокардией класса II или выше по классификации Канадского Кардиологического общества было выявлено небольшое статистически значимое

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

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

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

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

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН наблюдалось независимо от возраста, пола, функционального класса ХСН, применения бета-адреноблокаторов,

ишемической или неишемической этиологии ХСН, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии в анамнезе.

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

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Ивабрадин является S-энантиомером с отсутствием биоконверсии по данным исследований *in vivo*. N-десметилированное производное ивабрадина является основным активным метаболитом.

Абсорбция

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 (см. раздел 4.2.).

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 два раза в сутки составляет 22 нг/мл (коэффициент вариации (КВ) = 29 %). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (КВ = 38 %).

Биотрансформация

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 (см. раздел 4.5.).

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ивабрадина составляет в среднем 2 часа (70–75 % по отношению к 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 почками в неизмененном виде.

Линейность/нелинейность

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

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

Почечная недостаточность

Изменение кинетики ивабрадина у пациентов с почечной недостаточностью (КК 15–60 мл/мин) минимально, так как лишь около 20 % ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

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 печеночной недостаточностью средней степени тяжести (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 печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость.

Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что урежение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и активного метаболита S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15–20 мг два 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 (см. разделы 4.3., 4.4. и 4.5.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон-К30

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Опадрай оранжевый 03Н32599:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Тальк

Пропиленгликоль

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 4, 6, 7 блистеров (по 14 таблеток) или 2, 4, 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001660)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации: 12 января 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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