

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
Бравадин
Bravadin

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бравадин

Международное непатентованное или группировочное наименование: ивабрадин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, **5 мг/7,5 мг**, содержит:

Ядро:

Действующее вещество: ивабрадина гидробромид 5,864 мг/8,796 мг, что соответствует ивабрадину 5 мг/7,5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон-К30, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Оболочка пленочная: Опадрай оранжевый 03Н32599¹

¹ *Состав Опадрая оранжевого 03Н32599:* гипромеллоза, титана диоксид (E171), тальк, пропиленгликоль, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172)

Описание

Таблетки 5 мг: 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.

Таблетки 7,5 мг: Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-оранжевого цвета, с фаской.

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

Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство

Код АТХ: C01EB17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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

При провоцирующих обстоятельствах (например, быстрая смена яркости в области зрительного поля) частичное ингибирование I_h каналов ивабрадином вызывает феномен изменения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (см. раздел «Побочное действие»).

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы ивабрадина проводился при постепенном увеличении дозы до 20 мг 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 «Побочное действие»).

При назначении ивабрадина в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10–15 уд/мин в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) и процесс реполяризации желудочков сердца.

В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердножелудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированный интервал QT (QTc).

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

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

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 (ЧСС × систолическое артериальное давление (АД)), причем как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели АД и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было отмечено у пациентов, принимающих ивабрадин как минимум в течение 1 года. Влияния на углеводный обмен и липидный профиль при этом не наблюдалось.

У пациентов с сахарным диабетом показатели эффективности и безопасности ивабрадина были сходными с таковыми в общей популяции пациентов.

На фоне применения ивабрадина показано улучшение функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA.

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

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 97 пациентов данные специфических офтальмологических исследований для оценки функции системы колбочек и палочек, а также восходящего зрительного пути (например, электроретинограмма, статическая и кинетическая периметрия, исследование цветового зрения и определение остроты зрения) у пациентов с хронической стабильной

стенокардией, получавших лечение ивабрадином более 3 лет, не выявлено токсического действия на сетчатку глаза.

Фармакокинетика

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

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.

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.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ивабрадина составляет в среднем 2 часа (70–75 % по отношению к площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в плазме крови), эффективный $T_{1/2}$ – 11 часов. Общий клиренс составляет около 400 мл/мин, почечный

клиренс – около 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит в одинаковой степени через кишечник и почками. Около 4 % принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде почками.

Линейность/нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC ивабрадина и его метаболита на 20 % больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с 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.

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

Урежение ЧСС имеет прямую пропорциональную зависимость от увеличения в плазме крови концентраций ивабрадина и активного метаболита S 18982 при приеме в дозах 15–20 мг 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.

Показания к применению

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца (ИБС) у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин:

- при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;
- в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

Терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН)

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивабрадину и/или любому из вспомогательных веществ.
- 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 (klarитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (нелфинавир, ритонавир) и

нефазодон (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, обладающими способностью урезать ЧСС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Беременность, период грудного вскармливания и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не установлены).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременное применение лекарственных средств (ЛС), удлиняющих интервал QT; одновременное применение грейпфрутового сока; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; ХСН IV функционального класса по классификации NYHA; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

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

Период грудного вскармливания

Применение препарата Браведин в период грудного вскармливания противопоказано.

Неизвестно, проникает ли ивабрадин в грудное молоко.

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

Способ применения и дозы

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

Симптоматическая терапия стабильной стенокардии

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

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

Если симптомы сохраняются в течение 3–4 недель и если начальная дозировка хорошо переносилась и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 уд/мин, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших препарат Браведин 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 Браведин не должна превышать 7,5 мг (1½ таблетки 5 мг) два раза в сутки.

Применение препарата Браведин 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 Браведин ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), необходимо уменьшить дозу препарата Браведин до 2,5 мг (½ таблетки 5 мг) два раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел «Особые указания»). Если при снижении дозы препарата Браведин ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

ХСН

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

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

После двух недель применения суточная доза препарата Браведин 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 Брвадин составляет 5 мг два раза в сутки.

Если в процессе применения препарата Брвадин ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин или у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, получающих препарат Брвадин в дозе 5 мг 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 Брвадин 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 Брвадин может быть увеличена.

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

Особые группы пациентов

Пациенты старше 75 лет

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Бравадин у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенное увеличение концентрации препарата в плазме крови) (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Побочное действие

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

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

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	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, особенно в первый месяц терапии; головокружение, возможно связанное с брадикардией;

нечасто – обморок, возможно связанный с брадикардией.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень часто – изменение световосприятия (фосфены) отмечалось у 14,5 % пациентов и описывалось как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения. Также могут возникать фосфены, которые могут иметь вид ореола, распадаения зрительной картинки на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляться в виде ярких цветовых вспышек или множественных изображений (персистенция сетчатки). В основном фотопсия появлялась в первые два месяца лечения, но в последующем могла возникать повторно. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Появление фотопсии прекращалось на фоне продолжения терапии (в 77,5 % случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1 % пациентов появление фотопсии явилось причиной изменения их образа жизни или отказа от лечения;

часто – нечеткость зрения;

нечасто – диплопия, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца:

часто – брадикардия у 3,3 % пациентов, особенно в первые 2-3 месяца терапии, у > 0,5 % пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС не более 40 уд/мин, АВ блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ), желудочковая экстрасистолия, неконтролируемое изменение АД, фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3 % пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению с 3,8 % пациентов, получавших плацебо. Согласно анализу объединенных данных клинических исследований с периодом наблюдений не менее 3 месяцев, возникновение фибрилляции предсердий наблюдалось у 4,86 % пациентов, принимавших ивабрадин, в сравнении с 4,08 % в контрольных группах; нечасто – ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия; очень редко – АВ блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – выраженное снижение АД, возможно связанное с брадикардией.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

нечасто – тошнота, запор, диарея, боль в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожная сыпь, ангионевротический отек;

редко – эритема, кожный зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто – спазмы мышц.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

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

редко – недомогание, возможно связанное с брадикардией.

Лабораторные и инструментальные данные:

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

Передозировка

Симптомы

Передозировка препарата Бравадин может приводить к тяжелой и продолжительной брадикардии.

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременное применение не рекомендуется

ЛС, удлиняющие интервал QT:

- антиаритмические средства, удлиняющие интервал QT (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон);
- ЛС, удлиняющие интервал QT, не относящиеся к антиаритмическим средствам (например, пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для внутривенного введения).

Одновременное применение ивабрадина и ЛС, удлиняющих интервал QT, не рекомендуется, поскольку урежение ЧСС может вызывать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости одновременного применения требуется тщательный контроль ЭКГ.

Одновременное применение, требующее осторожности

Калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые»)

Гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку применение ивабрадина может вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, как врожденным, так и вызванным применением ЛС.

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 «Особые указания»).

Одновременное применение противопоказано

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 «Противопоказания»). 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 (ЛС, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC в два-три раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Данное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не рекомендуется

Грейпфрутовый сок

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

Одновременное применение, требующее осторожности

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

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

Необходим контроль ЧСС.

Индукторы изофермента CYP3A4

Индукторы изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, барбитураты, фенитоин и ЛС, 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 ЛС, содержащих Зверобой продырявленный, снижает AUC ивабрадина в два раза. Одновременное применение ЛС, содержащих Зверобой продырявленный, и ивабрадина не рекомендуется.

Одновременное применение с другими ЛС

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

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

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

Особые указания

Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией

Ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений (например, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) у пациентов со стенокардией.

Контроль ЧСС

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

Нарушения сердечного ритма

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

другими аритмиями, влияющими на функцию синусового узла.

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

Во время терапии ивабрадином следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включить 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 Бравадин противопоказано пациентам с ЧСС менее 70 уд/мин в состоянии покоя до начала терапии.

Если при применении препарата Бравадин 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 Бравадин ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, терапию препаратом Бравадин следует прекратить.

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

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

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.

Зрительные функции

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

Артериальная гипотензия

Препарат Бравадин следует применять с осторожностью у пациентов с 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 ЛС, удлиняющие интервал QT

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

Урежение ЧСС вследствие применения препарата Бравадин 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 Бравадин, следует контролировать АД через определенные интервалы времени.

Печеночная недостаточность средней степени тяжести

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

Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести

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

Специальная информация о вспомогательных веществах

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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), что должно приниматься во внимание при

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

Форма выпуска

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

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

1, 2, 4, 6, 7 контурных ячейковых упаковок (по 14 таблеток) или 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок (по 15 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

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

Производитель

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

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

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

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78