

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Бравадин[®]

(Bravadin[®])

Склад:

діюча речовина: івабрадин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг івабрадину, що еквівалентно 5,39 мг івабрадину гідрохлориду, або 7,5 мг івабрадину, що еквівалентно 8,085 мг івабрадину гідрохлориду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний безводний, гіпромелоза;

плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк, пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

5 мг: блідо-рожевувато-помаранчеві, прямокутної форми, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з рискою з одного боку;

7,5 мг: блідо-рожевувато-помаранчеві, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеним краєм.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби.
Код АТХ C01E B17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Івабрадин – це речовина, яка знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного пригнічення I_f-потoku, що контролює спонтанну діастолічну деполяризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин діє винятково

на синусовий вузол та не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну і внутрішньошлуночкову провідність, скоротність міокарда і реполяризацію шлуночків.

Івабрадин також може взаємодіяти з I_h -потокотом сітківки ока, який схожий за структурою з I_f -потокотом синусового вузла серця. Це лежить в основі розвитку тимчасового порушення світлосприйняття внаслідок зменшення реакції сітківки на яскраві світлові стимули. При появі тригерних обставин (раптова зміна освітлення) часткове пригнічення івабрадином I_h -потокоту може призвести до несподіваного виникнення у пацієнтів зорових феноменів. Зорові феномени (фосфени) проявляються як тимчасове підвищення яскравості на обмеженій ділянці поля зору (див. розділ «Побічні реакції»).

Фармакодинамічні ефекти

Основною фармакодинамічною властивістю івабрадину є вибіркоче дозозалежне зниження ЧСС. Аналіз зменшення ЧСС при застосуванні івабрадину в дозах < 20 мг 2 рази на добу показав тенденцію до виникнення ефекту плато, що знижує ризик виникнення тяжкої брадикардії < 40 уд/хв (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні івабрадину у рекомендованих терапевтичних дозах (5–7,5 мг 2 рази на добу) ЧСС знижується приблизно на 10 уд/хв у стані спокою та при навантаженні. Це зменшує роботу серця та споживання кисню міокардом. Івабрадин не впливає на внутрішньосерцеву провідність, скоротність міокарда (негативний інотропний ефект відсутній) та реполяризацію шлуночків:

- у клінічних електрофізіологічних дослідженнях івабрадин не впливав на атріовентрикулярну або інтравентрикулярну провідність або на коригований інтервал QT;
- у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) становить 30–45 %) івабрадин не виявляв жодного негативного впливу на показники ФВЛШ.

Клінічна ефективність та безпека

У ході досліджень було доведено антиангінальну та антиішемічну ефективність івабрадину.

Ці властивості івабрадину були підтверджені у пацієнтів віком понад 65 років. Ефективність івабрадину в дозах 5 та 7,5 мг 2 рази на добу була сталою у всіх дослідженнях за показниками тестів з фізичним навантаженням (загальна тривалість навантаження, час до виникнення лімітуючої стенокардії, час до розвитку нападу стенокардії, час до розвитку депресії сегмента ST на 1 мм) та супроводжувалася зменшенням кількості нападів стенокардії приблизно на 70 %. Режим дозування івабрадину 2 рази на добу забезпечував стабільну ефективну дію протягом 24 годин.

У дослідженні івабрадину, який призначали додатково до атенололу в дозі 50 мг на добу, спостерігалася додаткова ефективність усіх показників тестів з фізичним навантаженням через 12 годин після прийому.

Дослідження з вивчення ефективності продемонстрували, що ефективність івабрадину повністю зберігається впродовж 3 або 4 місяців лікування. Під час цих досліджень не спостерігалася випадків фармакологічної толерантності (втрати ефективності) або ефекту «відміни» після раптового припинення лікування. Антиангінальна та антиішемічна ефективність івабрадину були пов'язані з дозозалежним зменшенням ЧСС і достовірним зниженням подвійного добутку (ПД), що відображає потребу міокарда у кисні у спокої та під

час фізичного навантаження ($ПД = ЧСС \times \text{систолічний артеріальний тиск}$). Вплив івабрадину на артеріальний тиск (АТ) та резистентність периферичних судин був мінімальним та не мав клінічного значення.

Довготривалим дослідженням підтверджено стійкий ефект івабрадину щодо зниження ЧСС та продемонстровано відсутність впливу івабрадину на метаболізм глюкози та ліпідів.

Були підтверджені антиішемічна та антиангінальна ефективність та безпека застосування івабрадину хворим на цукровий діабет.

У великому дослідженні з вивчення захворюваності та летальності пацієнтів з ішемічною хворобою серця і дисфункцією лівого шлуночка ($ФВЛШ < 40 \%$), івабрадин призначали на тлі оптимальної базисної терапії (86,9 % пацієнтів отримували бета-блокатори). Основним критерієм ефективності (первинна комбінована кінцева точка) була загальна кількість випадків кардіоваскулярної летальності, госпіталізацій внаслідок інфаркту міокарда, а також з приводу виникнення або погіршення серцевої недостатності (СН). Дослідження показало відсутність достовірної різниці у зниженні первинної комбінованої кінцевої точки між групами івабрадину або плацебо.

У великому дослідженні з вивчення захворюваності та летальності пацієнтів з ішемічною хворобою серця без клінічних ознак серцевої недостатності ($ФВЛШ > 40 \%$), івабрадин призначали на тлі оптимальної базисної терапії. В цьому дослідженні застосовували терапевтичну схему з вищими дозами, ніж затверджено (початкова доза – 7,5 мг 2 рази на добу (5 мг 2 рази на добу для пацієнтів віком від 75 років) та титрування дози до 10 мг 2 рази на добу). Основним критерієм ефективності була комбінована первинна кінцева точка, яка складалась із загальної кількості випадків серцево-судинної летальності або нелетального інфаркту міокарда. Дослідження не виявило різниці у частоті виникнення комбінованої первинної кінцевої точки групи івабрадину порівняно з групою плацебо. Брадикардія спостерігалась у 17,9 % пацієнтів групи івабрадину (2,1 % в групі плацебо). Під час дослідження 7,1 % пацієнтів отримували верапаміл, дилтіазем або інгібітори СYP3A4 сильної дії.

Незначне статистично достовірне збільшення частоти виникнення комбінованої первинної кінцевої точки спостерігалось у попередньо визначеній підгрупі пацієнтів зі стенокардією II класу або вище за класифікацією Канадського товариства серцево-судинних захворювань (CCS) (3,4 % випадків на рік проти 2,9 %); але в підгрупі загальної популяції пацієнтів зі стенокардією класу $CCS \geq I$ такого ефекту виявлено не було. Застосування у дослідженні дози, вищої за затверджену, частково пояснює одержані результати.

У дослідженні з вивчення захворюваності та летальності брали участь хворі на систолічну хронічну серцеву недостатність (ХСН) II-IV функціональних класів [за класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA)] тривалістю ≥ 4 тижнів, дисфункцією лівого шлуночка ($ФВЛШ \leq 35 \%$) та $ЧСС \geq 70$ уд/хв у стані спокою.

Пацієнти отримували стандартну терапію, включаючи застосування бета-блокаторів (89 %), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та/або антагоністів ангіотензину II (91 %), діуретиків (83 %) і антагоністів альдостерону (60 %). У групі івабрадину 67 % пацієнтів отримували лікарський засіб у дозі 7,5 мг 2 рази на добу. Лікування івабрадином асоціювалося зі зниженням ЧСС у середньому на 15 уд/хв порівняно з початковим значенням 80 уд/хв.

Це дослідження продемонструвало клінічно та статистично достовірне зниження частоти виникнення ризику летальності від серцево-судинних ускладнень та госпіталізації з приводу

посилення серцевої недостатності вже у перші 3 місяці терапії.

Зменшення частоти виникнення ризику летальності спостерігалось незалежно від статі, класу NYHA, ішемічної або неішемічної етіології СН та наявності супутнього захворювання (цукрового діабету або артеріальної гіпертензії) в анамнезі пацієнта.

Це дослідження продемонструвало достовірне зниження частоти виникнення ризику летальності в загальній групі пацієнтів, які отримували терапію бета-блокаторами. В підгрупі пацієнтів із ЧСС ≥ 75 уд/хв, які приймали бета-блокатори в рекомендованих дозах, не було виявлено статистично достовірного впливу на комбіновану первинну кінцеву точку та інші вторинні кінцеві точки, включаючи госпіталізацію з приводу посилення СН або летальний наслідок від СН.

У 28 % хворих групи івабрадину відзначалося достовірне покращання функціонального класу (за класифікацією NYHA) порівняно з 24 % пацієнтами групи плацебо.

Контрольовані офтальмологічні дослідження системи фоторецепторів та зорового провідного шляху (електроретинограми, статистичні та динамічні поля, кольорове сприйняття та візуальна активність) у 97 пацієнтів, які застосовували івабрадин при хронічній стабільній стенокардії протягом 3-х років, не показали будь-якої токсичності івабрадину на сітківку ока.

Фармакокінетика.

У фізіологічних умовах івабрадин швидко вивільняється та має високу розчинність у воді (> 10 мг/мл). Івабрадин є S-енантіомером, який не показав біоконверсії *in vivo*. Основним активним метаболітом івабрадину є N-десметильований дериват.

Абсорбція та біодоступність

Після перорального прийому івабрадин швидко та майже повністю всмоктується. При застосуванні натще максимальна концентрація ($C_{\max}$) у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину. Абсолютна біодоступність івабрадину становить майже 40 %, що зумовлено ефектом першого проходження через травний тракт та печінку. Приймання препарату одночасно з їжею уповільнює абсорбцію приблизно на 1 годину та підвищує концентрацію у плазмі крові на

20–30 %. Щоб уникнути коливань концентрації івабрадину у плазмі крові, препарат рекомендовано приймати під час вживання їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

Приблизно 70 % івабрадину зв'язується з протеїнами плазми крові. Об'єм розподілу у стані рівноваги становить близько 100 л. При тривалому застосуванні рекомендованої початкової дози 5 мг 2 рази на добу $C_{\max}$ у плазмі крові становить приблизно 22 нг/мл ($CV = 29$ %). Середня концентрація у плазмі крові у стані рівноважної концентрації дорівнює 10 нг/мл ($CV = 38$ %).

Біотрансформація

Івабрадин екстенсивно метаболізується в печінці та кишечнику шляхом окиснення системою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4). Основним активним метаболітом івабрадину є його N-десметильований дериват (S18982), концентрація якого становить 40 % від концентрації івабрадину гідрохлориду. Основний активний метаболіт також метаболізується системою цитохрому CYP3A4. Івабрадин має низьку спорідненість із CYP3A4, не активує та не інгібує

його, а отже, вірогідно, не змінюватиме метаболізм СYP3A4 або його концентрацію у плазмі крові. Проте інгібітори та стимулятори СYP3A4 можуть значною мірою впливати на концентрацію івабрадину у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Виведення

Основний період напіввиведення івабрадину становить 2 години (70–75 % показника площі під кривою на графіку залежності концентрації препарату в крові від часу спостереження [AUC]), а ефективний період напіввиведення – 11 годин. Загальний кліренс івабрадину – 400 мл/хв, а нирковий кліренс івабрадину – 70 мл/хв. Екскреція метаболітів відбувається однаковою мірою із сечею та калом. Приблизно 4 % активної речовини виводяться із сечею у незміненому вигляді.

Лінійність/нелінійність

Кінетика івабрадину у дозах 0,5–24 мг є лінійною.

Особливі групи пацієнтів

- Пацієнти літнього віку (від 65–75 років): фармакокінетичні параметри (AUC та C_{max}) у хворих цієї вікової групи не відрізняються від фармакокінетичних параметрів загальної популяції пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Ниркова недостатність: вплив ниркової недостатності (кліренс креатиніну 15–60 мл/хв) на фармакокінетику івабрадину є мінімальним з огляду на невелику частку ниркового кліренсу (близько 20 %) від загального кліренсу івабрадину та його основного метаболіту S18982 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Печінкова недостатність: у пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (до 7 за шкалою Чайлда–П'ю) незв'язана AUC івабрадину та основного активного метаболіту були на 20 % вищими, ніж у хворих із нормальною функцією печінки. Кількість даних щодо фармакокінетики івабрадину у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю обмежена; дані щодо хворих на тяжку печінкову недостатність відсутні (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка

Аналіз співвідношення фармакокінетики і фармакодинаміки продемонстрував лінійну залежність зменшення ЧСС від збільшення концентрації івабрадину та його активного метаболіту у плазмі крові у разі застосування доз 15–20 мг 2 рази на добу. При застосуванні більших доз зниження ЧСС стає непропорційним до концентрації івабрадину у плазмі крові і має тенденцію досягати плато. Висока концентрація івабрадину у плазмі крові може бути зумовлена застосуванням івабрадину у комбінації із сильними інгібіторами СYP3A4, що може призвести до значного зменшення ЧСС, проте ризик знижується при застосуванні івабрадину у комбінації з інгібіторами СYP3A4 помірної сили (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.

Івабрадин показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 ударів на хвилину (уд/хв).

Препарат слід призначати:

- пацієнтам, які мають протипоказання або обмеження до застосування бета-адреноблокаторів;
- у комбінації з бета-адреноблокаторами пацієнтам, стан яких належно не контролюється при застосуванні оптимальної дози бета-адреноблокаторів.

Лікування хронічної серцевої недостатності.

Івабрадин показаний при хронічній серцевій недостатності II–IV класу (за класифікацією NYHA) із систолічною дисфункцією дорослим пацієнтам із синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 75 уд/хв у поєднанні зі стандартною терапією, включаючи терапію бета-блокаторами, або при протипоказанні чи поганій переносимості бета-блокаторів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин.
- ЧСС у стані спокою < 70 уд/хв до початку лікування.
- Кардіогенний шок.
- Гострий інфаркт міокарда.
- Тяжка артеріальна гіпотензія (АТ $< 90/50$ мм рт. ст.).
- Тяжка печінкова недостатність.
- Синдром слабкості синусового вузла.
- Синоатріальна блокада.
- Нестабільна або гостра серцева недостатність.
- Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється винятково за допомогою штучного водія ритму).
- Нестабільна стенокардія.
- АВ-блокада III ступеня.
- Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір,

ритонавір) і нефазодон (див. розділи «Фармакокінетика» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом, які належать до інгібіторів СYP3A4 помірної дії, що мають властивості знижувати ЧСС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Вагітність, період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Нерекомендовані комбінації

Препарати, що подовжують інтервал QT

- Кардіоваскулярні: хінідин, дизопірамід, бепридил, соталол, ібутилід, аміодарон.
- Некардіоваскулярні: пімозид, зипразидон, сертиндол, мефлоквін, галофантрин, пентамідин, цизаприд, еритроміцин внутрішньовенний.

Слід уникати одночасного застосування івабрадину та кардіоваскулярних і некардіоваскулярних препаратів, що подовжують інтервал QT, оскільки зменшення ЧСС може посилити пролонгацію інтервалу QT. За необхідності такої комбінації слід забезпечити ретельне спостереження серцевої діяльності (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, які потребують обережності при застосуванні

Салуретики (тіазидні та петльові)

Гіпокаліємія підвищує ризик розвитку аритмії. Івабрадин може спричинити виникнення брадикардії, яка на тлі гіпокаліємії може спровокувати аритмію тяжкого ступеня, особливо у пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT, як вродженого, так і спричиненого лікарськими засобами.

Фармакокінетичні взаємодії

Івабрадин метаболізується тільки за допомогою цитохрому СYP3A4 та є дуже слабким інгібітором цього цитохрому. Було підтверджено, що івабрадин не впливає на метаболізм та концентрацію у плазмі крові інших похідних СYP3A4 (слабких, помірних та сильних). Інгібітори та стимулятори СYP3A4 можуть взаємодіяти з івабрадином, що має клінічно значущий вплив на його метаболізм і фармакокінетику. Дослідження, у яких вивчали взаємодії препаратів, підтвердили, що інгібітори СYP3A4 підвищують концентрацію івабрадину у плазмі крові, у той час як індуктори СYP3A4 знижують її. Збільшення концентрації івабрадину у плазмі крові підвищує ризик розвитку надмірної брадикардії (див. розділ «Особливості застосування»).

Протипоказані комбінації

Потужні інгібітори CYP3A4

Протипоказане одночасне застосування івабрадину і таких сильних інгібіторів CYP3A4 як протигрибкові препарати, що належать до похідних азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (klarитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) та нефазодон (див. розділ «Протипоказання»). Такі сильні інгібітори CYP3A4 як кетоконазол (200 мг на добу) та джозаміцин (по 1 г 2 рази на добу), підвищують середню концентрацію івабрадину у плазмі крові у 7–8 разів.

Інгібітори CYP3A4 помірної дії

Спеціальні дослідження пацієнтів показали, що комбінація івабрадину з препаратами, що знижують ЧСС, такими як дилтіазем та верапаміл, призводить до підвищення концентрації івабрадину (в 2–3 рази за показником AUC) та додаткового зниження ЧСС на 5 уд/хв. Одночасне застосування івабрадину та цих лікарських засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Нерекомендовані комбінації

Одночасний прийом грейпфрутового соку та івабрадину в 2 рази збільшує концентрацію останнього у плазмі крові. Тому слід уникати споживання грейпфрутового соку.

Комбінації, які потребують обережності при застосуванні

інгібітори CYP3A4 помірної дії (наприклад флуконазол) Одночасне застосування з івабрадином з іншими помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, флуконазолом) може бути розпочате з дози 2,5 мг 2 рази на добу, якщо ЧСС у стані спокою > 70 уд/хв. Необхідно проводити спостереження за ЧСС. *Стимулятори CYP3A4*

– *Стимулятори CYP3A4 (рифампіцин, барбітурати, фенітоїн, звіробій [Hypericum perforatum])*

Одночасне застосування цих препаратів з івабрадином може призвести до зменшення концентрації останнього та зниження його ефективності, внаслідок чого виникне потреба коригувати дозу івабрадину. При одночасному застосуванні івабрадину в дозі 10 мг 2 рази на добу та звіробою концентрація івабрадину знижується в 2 рази. Тому слід уникати застосування звіробою під час лікування івабрадином.

Інші комбінації

Повідомляли про відсутність клінічно значущого впливу на фармакокінетику та фармакодинаміку івабрадину таких лікарських засобів як: інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол), силденафіл, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (симвастатин), дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, лацидипін), дигоксин та варфарин. Було доведено, що івабрадин не чинить клінічно значущого впливу на фармакокінетику симвастатину, амлодипіну, лацидипіну, на фармакокінетику та фармакодинаміку дигоксину і варфарину, а також на фармакодинаміку аспірину.

Підтверджено можливість застосування івабрадину з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністами ангіотензину II, бета-блокаторами, діуретиками, антагоністами альдостерону, нітратами короткої та тривалої дії, інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, фібратами, інгібіторами протонної помпи, пероральними протидіабетичними

засобами, аспірином та іншими антитромботичними препаратами.

Особливості застосування.

Особливі застереження

Недостатній сприятливий вплив на клінічні наслідки захворювання у пацієнтів із симптоматичною хронічною стабільною стенокардією

Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії, оскільки лікування івабрадином не продемонструвало зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або летальний наслідок через серцево-судинні ускладнення (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Вимірювання ЧСС

Враховуючи можливість суттєвого коливання ЧСС, слід визначати ЧСС у стані спокою перед початком лікування, а у разі необхідності проведення титрування дози івабрадину слід проводити серійні вимірювання ЧСС, ЕКГ або цілодобове амбулаторне спостереження. Це також стосується пацієнтів з низьким рівнем ЧСС, особливо якщо ЧСС знижується до < 50 уд/хв, або після зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Аритмії

Івабрадин не слід призначати для профілактики та лікування аритмій. Якщо під час терапії івабрадином у пацієнта виникає тахіаритмія (вентрикулярна або суправентрикулярна), прийом івабрадину вже не є доцільним. Саме тому івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам із фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла.

У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь (див. розділ «Побічні реакції»). Фібриляція передсердь виникає частіше у пацієнтів, які одночасно застосовують аміодарон або сильнодіючі антиаритмічні лікарські засоби I класу. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярне клінічне спостереження за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії (пароксизмальної або персистувальної) з проведенням ЕКГ, якщо це клінічно обґрунтовано (погіршення симптомів стенокардії, пальпітація, нерегулярний пульс). Пацієнтів слід попередити про симптоми фібриляції передсердь та про необхідність повідомляти свого лікаря у разі їх виникнення. Якщо під час лікування виникає фібриляція передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином з урахуванням співвідношення користь/ризик.

Пацієнти із ХСН, порушеннями внутрішньошлуночкової провідності (блокада лівої ніжки пучка Гіса, блокада правої ніжки пучка Гіса) та шлуночковою десинхронізацією повинні знаходитися під ретельним наглядом.

Пацієнти з АВ-блокадою II ступеня

Таким пацієнтам івабрадин не рекомендований.

Пацієнти з низькою ЧСС

Не слід призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить < 70 уд/хв (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час терапії ЧСС у спокої знижується до < 50 уд/хв або у пацієнта виникають симптоми брадикардії (запаморочення, слабкість, артеріальна гіпотензія), дозу необхідно поступово зменшити або припинити прийом препарату, якщо ЧСС лишається < 50 уд/хв або симптоми брадикардії тривають (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Комбінація з блокаторами кальцієвих каналів

Застосовувати івабрадин разом із блокаторами кальцієвих каналів, які зменшують ЧСС, такими як верапаміл або дилтіазем, протипоказано (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Повідомлень про небезпеку застосування івабрадину з нітратами короткої та тривалої дії, дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (амлодипін) не надходило. Додаткову ефективність івабрадину у комбінації з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів не досліджували (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Хронічна серцева недостатність

Приймаючи рішення про початок терапії івабрадином при СН, необхідно оцінити стан пацієнта. Лікування можливе тільки за умови, якщо СН є стабільною. Хворим на ХСН IV функціонального класу (за класифікацією NYHA) івабрадин слід застосовувати з обережністю через обмежену кількість даних щодо цієї групи пацієнтів.

Інсульт

Івабрадин не рекомендовано призначати пацієнтам одразу ж після перенесеного інсульту, через те що дослідження з участю такої групи пацієнтів не проводили.

Вплив на органи зору

Є дані, що івабрадин впливає на функцію сітківки ока. Немає доказів токсичної дії тривалого застосування івабрадину на сітківку (див. розділ «Фармакодинаміка»). У разі виникнення будь-якого непередбачуваного порушення зору лікування необхідно припинити. З обережністю слід призначати івабрадин пацієнтам із пігментним ретинітом.

Пацієнти з артеріальною гіпотензією

Через відсутність достатньої кількості даних про застосування івабрадину пацієнтам з артеріальною гіпотензією легкого та помірного ступеня тяжкості таким хворим слід застосовувати його з обережністю. Івабрадин протипоказаний пацієнтам з тяжкою артеріальною гіпотензією (АТ < 90/50 мм рт. ст.) (див. розділ «Протипоказання»).

Фібриляція передсердь - кардіоаритмія

Доказів ризику виникнення тяжкої брадикардії у разі відновлення синусового ритму при проведенні фармакологічної кардіоверсії у пацієнтів, які лікувалися івабрадином, немає. Проте у зв'язку з відсутністю достатньої кількості даних проводити ДС-кардіоверсію (яка не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину.

Пацієнти, які мають вроджений подовжений інтервал QT або приймають препарати, що подовжують інтервал QT

Таким пацієнтам слід уникати застосування івабрадину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі необхідності призначення івабрадину вищезазначеним пацієнтам рекомендовано ретельне кардіологічне спостереження. Зменшення ЧСС внаслідок застосування івабрадину може посилити подовження інтервалу QT, що асоціюється з виникненням аритмій тяжкого ступеня, особливо пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні

У пацієнтів, які застосовували івабрадин, спостерігалось більше епізодів підвищення АТ (7,1 %) порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (6,1 %). Ці епізоди частіше виникали невдовзі після змін у лікуванні артеріальної гіпертензії, були тимчасовими та не впливали на терапевтичний ефект івабрадину. У разі впровадження змін у терапії пацієнтів із ХСН під час застосування івабрадину АТ слід контролювати через певні проміжки часу (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини. До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не слід його застосовувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Під час лікування жінкам репродуктивного віку слід застосовувати належні заходи контрацепції (див. розділ «Протипоказання»).

Вагітність

Дані щодо застосування івабрадину вагітним жінкам відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах виявили токсичний вплив івабрадину на репродуктивність, а також наявність ембріотоксичної та тератогенної дії. Потенційний ризик для людей невідомий. Тому застосування івабрадину у період вагітності протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Дослідження на тваринах продемонстрували, що івабрадин проникає у грудне молоко. Тому застосування івабрадину у період годування груддю протипоказане.

Жінкам, які потребують лікування івабрадином, слід припинити годування груддю та обрати інший спосіб годування дитини.

Фертильність

У ході досліджень на тваринах впливу івабрадину на фертильність самок та самців не було виявлено.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спеціальне дослідження для оцінки можливого впливу івабрадину на здатність керувати автомобілем було проведено за участю здорових добровольців не виявило жодних змін у здатності керувати автомобілем. Однак у постмаркетинговому досвіді повідомляли про випадки порушення здатності керувати автомобілем через виникнення зорових феноменів. Застосування івабрадину може спричинити тимчасове виникнення зорових феноменів, здебільшого у вигляді фосфенів (див. розділ «Побічні реакції»). Слід враховувати можливу появу таких світлових явищ під час керування автомобілем або роботи з механізмами в ситуаціях, коли можливі раптові коливання інтенсивності світла, особливо під час керування автомобілем у нічний час.

Івабрадин не впливає або має незначний вплив на здатність працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Бравадин® призначати дорослим.

Таблетки приймати перорально 2 рази на добу: вранці та ввечері під час їди (див. розділ «Фармакокінетика»).

Таблетку препарату Бравадин® 5 мг можна розділити на рівні дози.

Таблетка препарату Бравадин® 7,5 мг не підлягає поділу.

Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії

Рішення щодо початку лікування або титрування дози рекомендовано приймати за наявності результатів серійних вимірювань ЧСС, ЕКГ або цілодобового амбулаторного спостереження.

Для пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг 2 рази на добу. Якщо у пацієнтів, які приймають івабрадин по 2,5 мг або 5 мг 2 рази на добу, після 3-4 тижнів лікування тривають симптоми стабільної стенокардії, дозу івабрадину можна збільшити до наступної за умови доброї переносимості початкової дози та якщо ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд/хв. Підтримувальна доза не повинна перевищувати 7,5 мг 2 рази на добу.

У разі відсутності зменшення симптомів стенокардії протягом 3 місяців після початку лікування прийом івабрадину слід припинити.

Крім того, слід розглянути доцільність продовження терапії, якщо відповідь на симптоматичне лікування є незначною та відсутнє клінічно значуще зниження ЧСС у стані спокою протягом 3 місяців лікування.

Якщо під час лікування ЧСС знижується < 50 уд/хв у стані спокою або у пацієнта виникають симптоми брадикардії (запаморочення, слабкість, артеріальна гіпотензія), дозу необхідно поступово зменшити, включаючи можливість застосування найнижчої дози 2,5 мг 2 рази на добу ($\frac{1}{2}$ таблетки препарату Бравадин® 5 мг 2 рази на добу). Після зменшення дози слід контролювати ЧСС (див. розділ «Особливості застосування»). Прийом препарату слід припинити, якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд/хв або якщо симптоми брадикардії тривають, незважаючи на зменшення дози.

Лікування хронічної серцевої недостатності

Починати лікування можна тільки пацієнтам зі стабільною СН за призначенням лікаря з

досвідом лікування ХСН.

Рекомендована початкова доза івабрадину становить 5 мг 2 рази на добу. Після двотижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг 2 рази на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні > 60 уд/хв у стані спокою; або дозу необхідно зменшити до 2,5 мг 2 рази на добу ($\frac{1}{2}$ таблетки препарату Брвадин® 5 мг 2 рази на добу), якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд/хв у стані спокою або у пацієнта виникають симптоми брадикардії (запаморочення, слабкість, артеріальна гіпотензія). Якщо ЧСС знаходиться в діапазоні 50–60 уд/хв, дозу івабрадину 5 мг 2 рази на добу залишати незмінною.

Якщо під час лікування ЧСС знижується < 50 уд/хв у спокої або у пацієнта виникають симптоми брадикардії, при застосуванні івабрадину по 7,5 або 5 мг 2 рази на добу необхідно поступово зменшити дозу до наступної меншої. Якщо ЧСС є постійно > 60 уд/хв у стані спокою, пацієнтам, які приймають івабрадин по 2,5 або 5 мг 2 рази на добу, слід поступово підвищити дозу до наступної більшої.

Застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування ЧСС залишається < 50 уд/хв або симптоми брадикардії тривають (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів віком від 75 років лікування слід починати з меншої початкової дози (2,5 мг 2 рази на добу, тобто $\frac{1}{2}$ таблетки препарату Брвадин® 5 мг 2 рази на добу). За необхідності подальшого зменшення ЧСС дозу можна поступово підвищити.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнти, у яких кліренс креатиніну > 15 мл/хв, не потребують корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика»). Через відсутність достатньої кількості даних пацієнтам із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв івабрадин слід призначати з обережністю.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнти з печінковою недостатністю легкого ступеня не потребують корекції дози. Слід з обережністю призначати івабрадин пацієнтам з помірною печінковою недостатністю. Івабрадин протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю у зв'язку з відсутністю досліджень з участю цієї групи пацієнтів, а також через можливість значного збільшення концентрації препарату в крові (див. розділи «Фармакокінетика» і «Протипоказання»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування івабрадину дітям (< 18 років) не встановлена.

Даних щодо лікування хронічної серцевої недостатності, які описані в розділах «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика», недостатньо для рекомендації щодо дозування. Даних щодо симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії немає.

Передозування.

Передозування івабрадином може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжкі форми брадикардії потребують симптоматичної терапії у спеціалізованих закладах. У разі виникнення брадикардії з порушенням гемодинамічних показників рекомендоване застосування внутрішньовенних бета-стимулюючих засобів, таких як ізопреналін. У вкрай тяжких випадках можна розглянути питання про тимчасове використання електрокардіостимулятора.

Побічні реакції.

Найчастіші побічні реакції івабрадину – зорові феномени (фосфени) (14,5 %) та брадикардія (3,3 %) – є дозозалежними та зумовлені його фармакологічним механізмом дії.

Під час лікування препаратом можуть проявлятися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (неможливо визначити за наявною інформацією).

З боку системи крові та лімфатичної системи. Нечасто: еозинофілія.

З боку обміну речовин, метаболізму. Нечасто: підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові.

Неврологічні розлади. Часто: головний біль, зазвичай під час першого місяця лікування; запаморочення, вірогідно, пов'язане з брадикардією. Нечасто*: непритомність, вірогідно, пов'язана з брадикардією.

З боку органів зору. Дуже часто: зорові феномени (фосфени). Часто: розмитий зір. Нечасто*: диплопія, порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату. Нечасто: вертиго.

Кардіальні порушення. Часто: брадикардія; АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ); шлуночкова екстрасистолія; фібриляція передсердь. Нечасто: пальпітація, надшлуночкова екстрасистолія. Дуже рідко: АВ-блокада II та III ступеня; синдром слабкості синусового вузла.

З боку судин. Часто: неконтрольований артеріальний тиск. Нечасто*: артеріальна гіпотензія, вірогідно, пов'язана з брадикардією.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння. Нечасто: диспное.

З боку шлунково-кишкового тракту. Нечасто: нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці*.

З боку шкіри і підшкірної клітковини. Нечасто*: ангіоедема; висипання. Рідко*: еритема, свербіж, кропив'янка.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Нечасто: м'язові спазми.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів. Нечасто: підвищення рівня креатиніну у плазмі крові.

Загальні розлади. Нечасто*: астенія, вірогідно, пов'язана з брадикардією; втома, вірогідно, пов'язана з брадикардією. Рідко*: нездужання, вірогідно, пов'язане з брадикардією.

Дослідження. Нечасто: подовження інтервалу QT на ЕКГ.

*Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

Опис деяких побічних реакцій

Зорові феномени (фосфени) спостерігались у 14,5 % пацієнтів у вигляді тимчасового підвищення яскравості на обмеженій ділянці поля зору. Зазвичай їх виникнення зумовлене раптовою зміною інтенсивності світла. Фосфени також описують як ореол, декомпозицію зображення (стробоскопічний та калейдоскопічний ефекти), яскраві кольорові спалахи або багатократне зображення (персистенція сітківки). Фосфени виникають переважно протягом двох перших місяців лікування та можуть повторюватися пізніше. Повідомляли здебільшого про легку або помірну інтенсивність фосфенів. Усі фосфени минали під час лікування або після його припинення, більшість (77,5 %) – протягом терапії. Менше 1 % пацієнтів потребували змін звичайної діяльності або відміни лікування через виникнення фосфенів.

Брадикардія спостерігалась у 3,3 % пацієнтів, особливо упродовж перших 2–3 місяців з початку лікування. Тяжку форму брадикардії з ЧСС ≤ 40 уд/хв мали 0,5 % пацієнтів.

Фібриляція передсердь спостерігалась у 5,3 % пацієнтів, які приймали івабрадин, порівняно з 3,8 % пацієнтів групи плацебо.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 або по 4, або по 6 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.