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, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг ивабрадина (в виде ивабрадина гидробромида).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 7,5 мг ивабрадина (в виде ивабрадина гидробромида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (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 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 Бравадин не должна превышать 5 мг два раза в сутки утром и вечером у пациентов в возрасте до 75 лет.

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

Применение препарата Бравадин 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 Бравадин 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 Бравадин до 2,5 мг (½ таблетки 5 мг) два раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел 4.4.). Если при снижении дозы препарата Бравадин ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы брадикардии, то прием препарата следует прекратить.

Терапия ХСН

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

Рекомендуемая начальная доза препарата Бравадин составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг два раза в сутки утром и вечером).

После двух недель приема суточная доза препарата Бравадин 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 (½ таблетки 5 мг) два раза в сутки.

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

Если в процессе применения препарата Бравадин ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин или у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, получающих препарат Бравадин 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 Бравадин в дозе 2,5 мг (½ 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 Бравадин может быть увеличена.

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (75 лет и старше)

Для пациентов в возрасте от 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Бравадин составляет 2,5 мг (½ таблетки 5 мг) два раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата Бравадин.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с клиренсом креатинина (КК) более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата Бравадин 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 Бравадин может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг два раза в сутки).

Из-за недостатка клинических данных по применению препарата Бравадин у пациентов с КК менее 15 мл/мин, препарат следует применять с осторожностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

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

Препарат Бравадин 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 4.3., 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность ивабрадина у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся данные описаны в разделах 5.1. и 5.2., однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь, во время приема пищи (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивабрадину 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.
- Острая сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной недостаточности.
- 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 CYP3A4, 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., 5.2.).
- Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС (см. разделы 4.5., 5.2.).
- 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

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

Ивабрадин показан к применению 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 типами аритмий, связанных с функцией 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 наличии клинических показаний (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включить мониторирование 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 нарушением внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным врачебным наблюдением.

Применение у пациентов с брадикардией

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

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

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Одновременное применение ивабрадина с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими пульс (верапамил, дилтиазем), противопоказано (см. разделы 4.3., 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 ивабрадина рассматривается только у пациентов со стабильным течением ХСН. При применении ивабрадина 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 ивабрадина сразу после перенесенного инсульта ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности в данный период.

Функция зрительного восприятия

Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза. Отсутствуют данные о токсическом воздействии длительного применения ивабрадина на сетчатку глаза (см. раздел 5.1.). При возникновении неожиданных нарушений зрительной функции следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis*

pigmentosa) препарат следует принимать с осторожностью.

Артериальная гипотензия

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

Применение ивабрадина противопоказано у пациентов с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.) (см. раздел 4.3.).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) – нарушения сердечного ритма

Не доказано увеличение риска развития тяжелой брадикардии на фоне применения ивабрадина 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 ивабрадина 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

Ивабрадин не следует назначать пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, а также пациентам, принимающим лекарственные средства, удлиняющие интервал QT (см. раздел 4.5.). При необходимости одновременного применения требуется строгий контроль ЭКГ. Урежение ЧСС вследствие применения ивабрадина 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 SHIFT 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 ивабрадин, следует контролировать АД через определенные интервалы времени (см. раздел 4.8.).

Печеночная недостаточность средней степени тяжести

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть, по сути, «не содержит натрий».

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 показателей ЭКГ (см. раздел 4.4.).

Одновременное применение, требующее осторожности

Калийнесберегающие 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 изоферментов системы цитохрома P450 (изофермент CYP3A4) и является очень слабым ингибитором данного цитохрома. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (мощных, умеренных и слабых ингибиторов) изофермента CYP3A4. В то же время, 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 увеличивать 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 (кларитромицин, 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) ивабрадина в 2–3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3.).

Нежелательные сочетания

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, флуконазолом) 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 ивабрадина в плазме крови 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. В период терапии ивабрадином следует по возможности избегать применения препаратов, содержащих Зверобой продырявленный.

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, производных дигидропиридинового ряда (амлодипин, лацидипин), дигоксином и варфарином.

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

Одновременное применение ивабрадина и ингибиторов ангиотензинпревращающего 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

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Ивабрадин противопоказан для применения во время беременности.

В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении препарата во время беременности.

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Лактация

Применение ивабрадина в период грудного вскармливания противопоказано.

В исследованиях с участием животных показано, что ивабрадин проникает в грудное молоко.

При необходимости применения ивабрадина в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

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

Было проведено исследование для оценки возможного влияния ивабрадина на способность управлять транспортными средствами с участием здоровых добровольцев, по результатам которого способность управлять транспортными средствами не изменялась. Однако в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях ухудшения способности управлять транспортными средствами вследствие появления симптомов, связанных с нарушением зрения.

Ивабрадин может вызывать временное изменение световосприятия (преимущественно в виде фотопсии) (см. раздел 4.8.), что должно приниматься во внимание при управлении транспортными средствами и работе с 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 45 000 пациентов. Наиболее частые нежелательные реакции ивабрадина, изменение световосприятия (фосфены) и брадикардия, носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто (≥ 1/10);
часто (≥ 1/100, но < 1/10);
нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100);
редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000);
очень редко (< 1/10 000);
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы по категориям системно-органных классов (СОК).

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций

СОК	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия

Нарушения метаболизма 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
	Нечасто	Ощущение сердцебиения Наджелудочковые экстрасистолы
	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
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	Кожный зуд Крапивница Эритема

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Спазмы мышц
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения, возможно связанная с брадикардией Утомляемость, возможно связанная с брадикардией
	Редко	Недомогание, возможно связанное с брадикардией
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышенная концентрация креатинина в плазме крови Удлинение интервала QT на ЭКГ

Описание отдельных 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, распадения 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

Брадикардия наблюдалась 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 анализу 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
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь
ГУ «Госфармнадзор»
Адрес: 220030, г. Минск, ул. Мясникова, д. 32-2
Телефон: +375 (17) 271 41 76, +375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 271 25 75
Электронная почта: pharm@gospharmnadzor.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://gospharmnadzor.by

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Лечение тяжелой брадикардии симптоматическое и должно осуществляться в условиях специализированного отделения стационара. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушением показателей гемодинамики необходимо применение бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна установка временного водителя ритма (электрокардиостимулятора).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства 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. В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердножелудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на корригированный 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 атенололом. 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-месячного курса приема ивабрадина в дозе 7,5 мг два раза в сутки внутрь 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 (ЧСС × 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 рекомендуемых (начальная доза 7,5 мг два раза в день (5 мг два раза в день в возрасте от 75 лет и старше), 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 достижения 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 установлено 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.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 97 пациентов данные, собранные во время специальных офтальмологических исследований, направленных на документирование функции систем колбочек и палочек и восходящего зрительного пути (т. е. электроретинограмма, статические и кинетические поля зрения, цветовое зрение, острота зрения) у пациентов, принимавших ивабрадин для лечения хронической стабильной стенокардии в течение 3 лет, не было отмечено признаков токсического поражения сетчатки.

Дети

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 116 детей (17 в возрасте 6–12 месяцев, 36 в возрасте 1–3 лет и 63 в возрасте 3–18 лет) с ХСН и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) на фоне оптимального лечения, из которых 74 пациента получали ивабрадин (соотношение 2:1).

Начальная доза составляла 0,02 мг/кг два раза в сутки в возрастной подгруппе 6–12 месяцев, 0,05 мг/кг два раза в сутки у детей в возрасте 1–3 и 3–18 лет и массой тела < 40 кг и 2,5 мг два раза в сутки у детей в возрасте 3–18 лет и массой тела ≥ 40 кг. Доза корректировалась в зависимости от терапевтического ответа до достижения максимальных доз 0,2 мг/кг два раза в сутки, 0,3 мг/кг два раза в сутки и 15 мг два раза в сутки соответственно. В этом исследовании пациенты принимали ивабрадин в виде жидкой пероральной формы или таблеток два раза в сутки. Отсутствие фармакокинетической разницы между двумя формами было показано в открытом рандомизированном двухпериодном перекрестном исследовании с участием 24 взрослых здоровых добровольцев.

Отмечено снижение частоты сердечных сокращений на 20 % без брадикардии у 69,9 % пациентов в группе ивабрадина по сравнению со снижением на 12,2 % в группе плацебо в течение периода титрации дозы от 2 до 8 недель (отношение шансов: E = 17,24, 95 % доверительный интервал (ДИ) [5,91; 50,30]).

Средние дозы ивабрадина, позволяющие достичь 20 % снижения ЧСС, составили 0,13 ± 0,04 мг/кг два раза в сутки, 0,10 ± 0,04 мг/кг два раза в сутки и 4,1 ± 2,2 мг два раза в сутки у пациентов в возрасте 1–3 года, 3–18 лет и с массой тела < 40 кг и 3–18 лет и с массой тела ≥ 40 кг соответственно.

ФВЛЖ увеличилась в среднем с 31,8 % до 45,3 % через 12 месяцев в группе ивабрадина по сравнению с увеличением 35,4 % до 42,3 % в группе плацебо. Отмечено уменьшение тяжести сердечной недостаточности (повышение класса NYHA) у 37,7 % пациентов, принимавших ивабрадин, по сравнению с 25,0 % в группе плацебо. Эти улучшения не были статистически значимыми.

Профиль безопасности в течение одного года был аналогичен описанному у взрослых пациентов с ХСН.

Долгосрочные воздействия ивабрадина на рост, половое созревание и общее развитие, а также долгосрочная эффективность терапии ивабрадином в детском возрасте для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности не изучались.

5.2. Фармакокинетические свойства

Ивабрадин является S-энантиомером с отсутствием биоконверсии по данным исследований, проведенных в условиях *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. 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 уменьшения 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), доля которого составляет 40 % дозы концентрации ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина 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, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов системы цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. раздел 4.5.).

Элиминация

Период полувыведения (T½) ивабрадина составляет в среднем 2 часа (70–75 % по отношению к AUC в плазме крови), эффективный T½ – 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.

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., 4.5.).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

Изменение фармакокинетики 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., 4.3.).

Дети

Фармакокинетический профиль ивабрадина у детей с ХСН в возрасте от 6 месяцев до 18 лет аналогичен фармакокинетике, описанной у взрослых, при применении схемы коррекции дозировки на основе возраста и массы тела.

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами ивабрадина у детей и подростков с хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 6 месяцев до 18 лет аналогична этой взаимосвязи, описанной у взрослых.

5.3 Данные доклинической безопасности

Согласно доклиническим данным, основанным на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, потенциала генотоксичности и канцерогенности, специфический риск для человека отсутствует. Исследования репродуктивной токсичности не выявили влияния ивабрадина на фертильность самцов и самок крыс. Когда во время вынашивания в период органогенеза животные получали препарат в дозах, близких к терапевтическим, это приводило к более частому развитию дефектов сердца у плода крыс и небольшому количеству случаев развития плодов с эктродактилией у кроликов.

У собак, получавших ивабрадин (в дозах 2, 7 или 24 мг/кг/день) в течение одного года, наблюдались обратимые изменения функции сетчатки, которые, однако, не сопровождались

структурными нарушениями со стороны органа зрения. Эти данные согласуются с фармакологическим эффектом ивабрадина, связанным с его взаимодействием с гиперполяризированными токами I_h в сетчатке, которые по своим характеристикам во многом сходны с током водителя сердечного ритма I_f.

Другие долговременные исследования токсичности при повторном (многократном) введении действующего вещества и исследования канцерогенности не выявили никаких клинически значимых изменений.

Оценка риска для окружающей среды

Оценка риска ивабрадина для окружающей среды проводилась в соответствии с Европейскими руководящими указаниями.

Результаты этих оценок говорят об отсутствии риска ивабрадина для окружающей среды и о том, что ивабрадин не представляет собой угрозы для окружающей среды.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:
Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Повидон-К30
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

Оболочка пленочная:
Гипромеллоза
Титана диоксид (Е171)
Тальк
Пропиленгликоль
Краситель железа оксид желтый (Е172)
Краситель железа оксид красный (Е172)

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 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 утилизации 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
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@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
Телефон: 8 740 740 9230
Факс: 8 740 740 9230
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001660)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Бравадин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).