ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ИВАБРАДИН

Регистрационный номер: ЛП-007986
Торговое наименование: Ивабрадин
Международное непатентованное наименование: Ивабрадин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав:
1 таблетка 5 мг содержит:
Действующее вещество: ивабрадина гидрохлорид – 5,390 мг, в пересчете на ивабрадин – 5,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 144,710 мг; крахмал кукурузный – 38,000 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,950 мг; магния стеарат – 0,950 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 2,700 мг; титана диоксид – 0,570 мг; макрогол-6000 – 0,490 мг; краситель железа оксид желтый – 0,040 мг.
1 таблетка 7,5 мг содержит:
Действующее вещество: ивабрадина гидрохлорид – 8,085 мг, в пересчете на ивабрадин – 7,500 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 142,015 мг; крахмал кукурузный – 38,000 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,950 мг; магния стеарат – 0,950 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 2,700 мг; титана диоксид – 0,570 мг; макрогол-6000 – 0,490 мг; краситель железа оксид желтый – 0,030 мг; краситель железа оксид красный – 0,010 мг.

В зависимости от фактического содержания активного компонента в субстанции производят пересчет ее количества за счет соответствующего изменения количества наполнителя – лактозы моногидрата до получения теоретической массы ядра.

Описание:
Дозировка 5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки с рисской, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.
Дозировка 7,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки с рисской, покрытые пленочной оболочкой от розового до розового с оранжевым оттенком цвета. На поперечном разрезе таблеток любой дозировки ядро почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство.
Код АТХ: C01EB17.
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Ивабрадин - вещество, замедляющее 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$_f$ каналами сетчатки (глаза, сходными с I$_f$ каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения светимости зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. При провоцирующих обстоятельствах (например, резкое изменение интенсивности освещения в зоне зрительного поля) частичное ингибирование I$_f$ каналов ивабрадином вызывает феномен изменения световосприятия (фотопсии). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля (см. раздел «Побочное действие»).
Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина 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 препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от её 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 импульса по предсердно-желудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированные интервалы QT. 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 2 раза в сутки улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3-4 недели терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7,5 мг 2 раза в сутки. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Применение ивабрадина 2 раза в сутки обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 часов. В исследованиях клинической эффективности ивабрадина его терапевтическое действие полностью сохранялось на протяжении 3-х и 4-х месячных периодов лечения. Во время лечения признаки развития толерантности (снижение эффективности) отсутствовали, а после прекращения лечения синдрома «отмены» не отмечалось. Антиангинальный и антиишемический эффекты ивабрадина были связаны с дозозависимым урежением ЧСС, а также со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС· систолическое артериальное давление (САД)), как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели артериального давления (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 ХСН по классификации NYHA. У пациентов с ЧСС 80 уд./мин отмечено снижение ЧСС в среднем на 15 уд./мин.
Фармакокинетика
Ивабрадин представляет собой S-энантиомер с отсутствием биоконверсии (по данным исследований *in vivo*). Основным активным метаболитом препарата является N-десметилированное производное ивабрадина.
Абсорбция
Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом «первичного прохождения» через печень. Одновременный прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 час и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20% до 30%. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приёмом пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Распределение
Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 70%. Объем распределения в равновесном состоянии - около 100 л. C_{max} в плазме крови после длительного применения в рекомендуемой дозе по 5 мг 2 раза в сутки составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации составляет 29%). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации составляет 38%).
Метаболизм
Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только изофермента CYP3A4. Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40% от дозы ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит в присутствии изоферментов CYP3A4. Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим, маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или конкурентную субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. С другой стороны, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов изоферментов системы цитохрома P450 может потенциально влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
Выведение
Период полувыведения ($T_{1/2}$) ивабрадина составляет в среднем 2 часа (70-75% площади под кривой «концентрация - время» (AUC)), эффективный $T_{1/2}$ - 11 часов. Общий клиренс - примерно 400 мл/мин, почечный - примерно 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде.
Линейность и нелинейность
Фармакокинетика ивабрадина является линейной в диапазоне доз от 0,5 до 24 мг.
Особые группы пациентов
Пациенты пожилого и старческого возраста
Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше и общей популяции пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Нарушение функции почек
Влияние почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, так как лишь около 20% ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Нарушение функции печени
У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита увеличивается на 20% больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью ограничены и не позволяют сделать вывод об особенностях фармакокинетики препарата в этой группе пациентов. Данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).
Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами
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 2 раза в сутки. При более высоких дозах препарата замедление сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению «плато». Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС; однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
Показания к применению
Симптоматическая терапия стабильной стенокардии
Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца у 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 симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

Терапия хронической сердечной недостаточности
Терапия хронической сердечной недостаточности 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 терапию бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов.
Противопоказания
- Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата;
- 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.);
- Тяжелая печеночная недостаточность (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;
- Атриовентикулярная (AV) блокада II-III степени;
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Одновременное применение с верапамилом и диltиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урежать 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 установлено);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью
Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием грейпфрутового сока; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки (*retinitis pigmentosa*), артериальная гипотензия; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; одновременное применение с калийнесберегающими диуретиками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Применение препарата Ивабрадин противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.
Беременность
В настоящее время имеется недостаточное количество данных по применению ивабрадина у беременных женщин. В доклинических исследованиях выявлены репродуктивная токсичность, эмбриотоксическое и тератогенное действие ивабрадина. Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому применение ивабрадина противопоказано во время беременности.
Период грудного вскармливания
В исследованиях на животных было показано, что ивабрадин выделяется в молоко. Однако у женщин отсутствуют сведения о проникновении ивабрадина в грудное молоко, поэтому применение ивабрадина в период грудного вскармливания противопоказано.
Фертильность
В доклинических исследованиях не выявлено влияния ивабрадина на фертильность у самцов и самок крыс.
Женщины детородного возраста
Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать надежные меры контрацепции в период лечения препаратом Ивабрадин.
Способ применения и дозы
Препарат Ивабрадин следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приёма пищи (см. раздел «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, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Рекомендуемая начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов в возрасте до 75 лет. Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель, начальная доза хорошо переносилась, ЧСС в покое остается более 60 уд./мин, доза может быть увеличена до следующего уровня у пациентов, получавших ивабрадин в дозе 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки. Поддерживающая доза не должна превышать 7,5 мг 2 раза в сутки.
Применение препарата следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительное или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3-х месяцев терапии.
Если на фоне терапии ивабрадином 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 ивабрадина – вплоть до 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. После снижения дозы необходимо контролировать ЧСС (см. раздел «Особые указания»). Если при снижении дозы ивабрадином ЧСС остается менее 50 уд./мин, или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием ивабрадина следует прекратить.
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)
Лечение должно быть начато только у пациентов со стабильным течением ХСН. Рекомендуемая начальная доза препарата Ивабрадин составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки).
После двух недель применения суточная доза ивабрадина может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин. В случае, если ЧСС стабильно не более 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 (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки.
Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд./мин, рекомендуемая поддерживающая доза ивабрадина составляет 5 мг 2 раза в сутки.
Если в процессе применения ивабрадина ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин, или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, принимающих ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки, доза ивабрадина должна быть снижена до более низкого уровня.
Если у пациентов, принимающих ивабрадин в дозе 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин, доза ивабрадина может быть увеличена.
Если ЧСС остается менее 50 уд./мин, или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение ивабрадина следует прекратить (см. раздел «Особые указания»).
Применение у пациентов старше 75 лет
Для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг (по ½ таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы ивабрадина.
Нарушение функции почек
Пациентам с КК более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (см. раздел «Фармакокинетика»). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4 недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Из-за недостатка клинических данных по применению ивабрадина у пациентов с КК менее 15 мл/мин, препарат Ивабрадин следует применять с осторожностью.
Нарушение функции печени
Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется обычный режим доз. Следует соблюдать осторожность при применении ивабрадина у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью).
Ивабрадин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку применение ивабрадина у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации ивабрадина в плазме крови) (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).
Побочное действие
Применение препарата изучалось в исследованиях с участием почти 45000 пациентов. Наиболее часто побочные эффекты ивабрадина, изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия, носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом его действия.
Перечень нежелательных реакций
Частота побочных реакций, которые были отмечены в клинических исследованиях, приведена в виде следующей градации: *очень часто* (≥1/10); *часто* (≥1/100, <1/10); *нечасто* (≥1/1000, <1/100); *редко* (≥1/10000, <1/1000); *очень редко* (<1/10000); *неустановленной частоты* (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
нечасто – эозинофилия.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания
нечасто – гиперуриемия.
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 – нарушения световосприятия (фосфены).
Изменение световосприятия (фотопсия) отмечалась у 14,5 % пациентов и описывалась как преходящее изменение яркости в ограниченной зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения. Такие могут возникать фосфены, которые могут иметь вид ореола, распадения зрительной картинки на отдельные части (стробоскопический и калейдоскопический эффекты), проявляется 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 образа жизни или отказа от лечения; *часто* - нечеткость зрения;
нечасто – диплопия, нарушение зрения.
Нарушение со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения
нечасто – вертиго.
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы
часто – брадикардия (у 3,3 % пациентов, особенно в первые 2-3 месяца терапии, у 0,5 % пациентов развилась выраженная брадикардия с ЧСС ниже более 40 уд/мин); AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий (В клиническом исследовании SIGNIFY фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3% пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению с 3,8% пациентов, получавших плацебо. Сопоставимый анализ объединенных данных двойных заслепленных клинических исследований II/III фазы с периодом наблюдения не менее 3 месяцев, возникновение фибрилляции предсердий наблюдалось у 4,86% пациентов, принимающих ивабрадин, в сравнении с 4,08% в контрольных группах; отношение рисков 1,26; 95% доверительный интервал [1,15-1,39]).
нечасто – ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия.
очень редко – AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла.
Нарушения со стороны сосудов
часто – неконтролируемое снижение АД.
нечасто – выраженное снижение АД, возможно, связанное с брадикардией.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
нечасто – одышка.
Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта
нечасто – тошнота, запор, диарея, боль в животе.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
нечасто – кожная сыпь, зуд.
редко – кожный зуд, ангионевротический отек, крапивница.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани
нечасто – спазм мышц.
Общие расстройства и нарушения в месте введения
нечасто – астения, возможно связанная с брадикардией; повышенная утомляемость, возможно связанная с брадикардией.
редко – недомогание, возможно связанное с брадикардией.
Лабораторные и инструментальные показатели
нечасто – повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение QT на электрокардиограмме (ЭКГ).
Передозировка
Симптомы
Передозировка препарата может приводить к выраженной и продолжительной брадикардии (см. раздел «Побочное действие»).
Лечение
Лечение выраженной брадикардии должно быть симптоматическим и проводиться в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с внутривенным введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин, при необходимости возможна постановка электрокардиостимулятора.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Пациент должен сообщить врачу обо всех принимаемых препаратах.
Фармакодинамические взаимодействия
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, эпризидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для внутривенного введения).

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных средств, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости одновременного применения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. раздел «Особые указания»).
Сопутствующие сочетания, требующие осторожности
Калийнесберегающие диуретики (диуретики группы тиазидов и «петлевые» диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинения интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.
Фармакокинетические взаимодействия
Изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450
Ивабрадин метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и является очень слабым ингибитором данного изофермента. 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 клиническое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства.
Было установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 уменьшают плазменные концентрации ивабрадина в крови.
Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии (см. раздел «Особые указания»).
Противопоказанные сочетания лекарственных средств
Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают среднее концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.
Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4
Одновременное применение ивабрадина с диltиазема или верапамила (средств, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд./мин. Данное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Нежелательные сочетания лекарственных средств
Грейпфрутовый сок
На фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение экспозиции ивабрадина в 2 раза. В период применения ивабрадина по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.
Сочетания лекарственных средств, требующие осторожности
Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.
Применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, дилтиазомом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 70 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина - 2,5 мг 2 раза в сутки. Необходим контроль ЧСС.
Индукторы изофермента CYP3A4
Индукторы изофермента CYP3A4, такие как рифампицин, барбитураты, фенитоин и лекарственные средства, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), при одновременном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина, что приведет к необходимости применения более высокой дозы ивабрадина. При одновременном применении ивабрадина и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный, было отмечено двухкратное снижение AUC ивабрадина. В период терапии ивабрадином следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих Зверобой продырявленный.
Комбинированное применение с другими лекарственными средствами
Показано отсутствие влияния на фармакокинетику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих лекарственных средств: ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил), ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (например, симвастатин), блокаторов кальциевых каналов (БМКК) производных дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, лацидипин), дигоксина и варфарина.
Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.
Ивабрадин одновременно применялся с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, агонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонированного действия, ингибиторами МГ-КоА редуктазы, фибратами, ингибиторами протонной помпы, гиполипидемическими средствами для приёма внутрь, ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантными средствами. Применение вышеперечисленных лекарственных 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 для симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку он не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у пациентов с симптоматической стенокардией.
Контроль ЧСС
Учитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Такое определение должно быть также проведено пациентам с низкой ЧСС, в частности, если ЧСС опускается ниже 50 уд./мин, или при снижении дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Нарушения сердечного ритма
Ивабрадин неэффективен для лечения или профилактики нарушений сердечного ритма. Его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла.
У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий (см. раздел «Побочное действие»). Фибрилляция предсердий была встречена среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.
Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет появления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включать мониторирование ЭКГ. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, им следует обратиться к врачу в случае появления таких симптомов. Если во время терапии фибрилляции предсердий, соотношение рисков и пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть тщательным образом рассмотрено повторно.
Пациенты с хронической сердечной недостаточностью 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
Ивабрадин противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет 70 уд./мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу ивабрадина. Если при снижении дозы ивабрадина ЧСС остается менее 50 уд./мин, или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, прием ивабрадина следует прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Комбинированное состояние антиангинальной терапии
Применение ивабрадина одновременно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или диltиазем, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При комбинированном применении ивабрадина с антагонистами и БМКК производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии не было отмечено. Не установлено, что одновременное применение с БМКК повышает эффективность ивабрадина (см. раздел «Фармакодинамика»).
Хроническая сердечная недостаточность
Следует рассматривать вопрос о назначении ивабрадина только у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. Следует с осторожностью применять ивабрадин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, из-за ограниченных данных по применению в данной группе пациентов.
Инсульт
Не рекомендуется назначать ивабрадин непосредственно после перенесенного инсульта, т. к. отсутствуют данные по применению в этот период времени.
Функции зрительного восприятия
Ивабрадин влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел «Фармакокинетика»). В настоящее время не было выявлено токсического действия ивабрадина на сетчатку глаза, однако его влияние на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) неизвестно. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей инструкции, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении применения ивабрадина. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (*retinitis pigmentosa*) ивабрадин следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).
Вспомогательные вещества
В состав таблеток препарата Ивабрадин входит лактоза, поэтому их не следует применять пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.
Артериальная гипотензия
В связи с недостаточным количеством клинических данных, ивабрадин следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипотензией.
Ивабрадин противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (САД менее 90 мм рт. ст. и ДАД менее 50 мм рт. ст.) (см. раздел «Противопоказания»).
Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) - сердечные аритмии
Не доказано увеличение риска развития выраженной брадикардии на фоне приема ивабрадина при восстановлении синусового ритма во время фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, из-за отсутствия достаточного количества данных, при проведении сердечно плановую электрическую кардиоверсию, прием ивабрадина следует прекратить за 24 ч до ее проведения.
Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT
Ивабрадин не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При необходимости такой терапии следует строго контролировать ЭКГ (см. раздел «Особые указания»). Снижение ЧСС, в том числе вследствие приема ивабрадина, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может 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 %), по сравнению с группой плацебо (6,1 %). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии. Эти случаи носили преходящий характер и не влияли на эффективность ивабрадина. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих ивабрадин, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени (см. раздел «Побочное действие»).
Умеренная печеночная недостаточность
При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию ивабрадином следует проводить с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Тяжелая почечная недостаточность
При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) терапию ивабрадином следует проводить с осторожностью.
**Влияние на способность управлять транспортными средствами