

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

BRAVADİN örtüklü tabletlər
BRAVADİN®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Ivabradine

Tərkibi

Bravadin 5 mq

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 5 mq ivabradin (ivabradin hidroxlorid şəklində) vardır.

Bravadin 7,5 mq

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 7,5 mq ivabradin (ivabradin hidroxlorid şəklində) vardır.

Köməkçi maddələr: laktoza monohidrat, qarğıdalı nişastasası, maltodekstrin, hipromelloza, kolloidal susuz silisium dioksid, maqnezium stearat.

Örtük: hipromelloza, titan dioksid (E171), talk, propilenqlikol, sarı dəmir oksidi (E172), qırmızı dəmir oksidi (E172).

Təsviri

5 mq: açıq çəhrayı-narıncı çalarlarında, düzbucaqlı, hər iki tərəfi bir qədər qabarıq, örtüklü, bir tərəfində bölmə xətti olan tabletlərdir.

7,5 mq: açıq çəhrayı-narıncı çalarlarında, dəyirmi, hər iki tərəfi bir qədər qabarıq, örtüklü, kənarları bir qədər maili tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrup

Ürək xəstəliklərinin müalicəsi üçün digər vasitələr.

ATC kodu: C01EB17.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

İvabradin preparatı ürək ritmi sürətini azaldan preparatdır. Onun təsir mexanizmi sinus düyününün spontan diastolik depolyarizasiyasına nəzarət edən və ürək döyüntülərinin sayını (ÜDS) nizamlayan sinus düyününün I_f kanallarının selektiv və spesifik tormozlanmasıdır. İvabradin sinus düyününə selektiv təsir göstərir, lakin bu zaman o, impulsların atriiventrikulyar, intraatrial və intraventrikulyar yollar üzrə keçiricilik müddətinə, o cümlədən, miokardın yığılma qabiliyyətinə və mədəciklərin repolyarizasiyasına təsir etmir.

Həmçinin İvabradin ürəyin I_f kanallarına bənzəyən və gözün tor qişasının parlaq işığa reaksiyasının dəyişməsi hesabına vizual qavrayış sisteminin müvəqqəti olaraq dəyişməsində iştirak edən gözün tor qişasının I_h kanalları ilə qarşılıqlı əlaqəyə girə bilər. Qıcıqlandırıcı təsir (ışıqlandırmanın parlaqlığının kəskin surətdə dəyişdirilməsi) zamanı I_h kanallarının ivabradinlə qismən inhibisiyası baş verir ki, bu da görmə sahəsinin məhdud nahiyəsində parlaqlığın keçici dəyişikliyinə səbəb olur (fotopsiya).

İvabradinin əsas farmakodinamik xassəsi ÜVT dozadan asılı olaraq azalmasıdır. ÜVT azalma həcminin ivabradin dozasından asılılığına dair analiz dozanın sutkada iki dəfə olmaqla tədricən 20 mq-dək artırılaraq keçirilmiş və “plato” effektinin yaranmasına meyilliyin olmasını üzə çıxarmışdır. Qeyd olunmuş effekt dozanın daha da artırılması zamanı terapevtik effektin yaranmaması və bunun nəticəsində də ağır bradikardiyanın (ÜVT 40 vur/san.-dan az) inkişaf etmə riskinin azalması ilə səciyyələnir.

Tövsiyə edilən dozalarda qəbul edildikdə hərəkətsizlik və fiziki iş zamanı ÜVT dəqiqədə təxminən 10-15 vuruğu azalır. Bu miokardın oksigenə tələbatının azalması ilə əlaqədar olaraq miokarda düşən yükün

azalmasına gətirib çıxarır. İvabradin ürəkdaxili keçiricilik qabiliyyətinə, miokardın yığılma qabiliyyətinə (mənfi inotrop təsirin olmaması) yaxud mədəciyin repolyarizasiyasına təsir göstərmir:

- elektrofizioloji tədqiqatlarda ivabradin, impulsların atrioventrikulyar və ya atrioventrikulyar yollar üzrə keçiricilik müddətinə, o cümlədən, düzəldilmiş QT intervalına təsir göstərməmişdir;
- sol mədəciyin disfunksiyasından əziyyət çəkən xəstələrdə (sol mədəciyin atım fraksiyası (SMAF) 30%-dən 45%-dək) ivabradin SMAF-a mənfi təsir göstərməmişdir.

Farmakokinetikası

İvabradin *in vivo* tədqiqatlarda bioloji dəyişikliklər nümayiş etdirməyən S-enantiomerdir. İvabradinin N-dezmetil törəməsi əsas aktiv metabolitdir.

Sorulması və biomənimsənilməsi

İvabradin acqarına daxilə qəbul edildikdən təxminən 1 saat sonra qan plazmasında maksimal qatılıq (C_{max}) dərəcəsinə yüksələrək həzm yolunda sürətlə və demək olar ki, tam şəkildə sorulur. Mütləq biomənimsənilməsi təxminən 40% təşkil edir və bu qaraciyərdən “ilkin keçmə” effektindən irəli gəlir. Qida qəbulu ivabradinin absorbsiya vaxtını təxminən 1 saat uzadır və qanın plazmasında qatılığı 20%-dən 30%-dək artırır. Qatılığın dəyişmə sıxlığının azalması məqsədi ilə tabletləri qida qəbulu zamanı qəbul etmək tövsiyə olunur.

Paylanması

İvabradin təxminən 70%-i qan plazmasının zülalları ilə birləşir, taraz vəziyyətdə olan xəstələrdə paylanma həcmi təxminən 100 litr təşkil edir. İvabradinin qan plazmasında C_{max} preparatın sutkada iki dəfə olmaqla 5 mq dozasında uzunmüddətli daxilə qəbul edilməsindən sonra 22 nq/ml (variasiya əmsalı ($V\Theta$)=29%) təşkil edir. Qan plazmasında orta taraz qatılıq 10 nq/ml ($V\Theta$ =38%) təşkil edir.

Metabolizmi

İvabradin P_{450} 3A4 sitoxromunun (CYP3A4 izofermenti) köməyi ilə oksidləşmə yolu ilə qaraciyər və bağırsaqda əhəmiyyətli dərəcədə metabolizmə məruz qalır. İlkin maddənin qatılığına nisbətə təxminən 40% qatılığa malik N-dezmetil törəməsi (S 18982) əsas aktiv metabolitdir. Bu aktiv metabolitin metabolizmi həmçinin CYP3A4 izofermentinin iştirakı ilə həyata keçir. İvabradinin CYP3A4 izofermenti ilə yaxınlıq dərəcəsi aşağıdır, CYP3A4 izofermentinin klinik əhəmiyyətli induksiya və ya inhibasiya nümayiş etdirmir, buna görə də ivabradinin təsiri altında metabolizmin və ya qan plazmasında CYP3A4 izofermenti substratlarının qatılığının dəyişməsi ehtimalı aşağıdır. Əksinə, P_{450} sitoxromunun güclü inhibitor və induktorları ivabradinin qanın plazmasındakı qatılığına xeyli təsir göstərə bilər.

Xaric olması

İvabradinin yarımxaricolma müddəti ($T_{1/2}$) orta hesabla 2 saat (qan plazmasında “qatılıq/vaxt” (AUC) əyrisi altındakı sahəyə nisbətə 70-75%), effektiv $T_{1/2}$ – 11 saat. Ümumi klirens təxminən 400 ml/dəq, böyrək klirensi isə təxminən 70 ml/dəq təşkil edir. Metabolitlər eyni dərəcədə həm bağırsağ, həm də böyrəklərlə xaric olunur. Daxilə qəbul edilmiş dozanın təxminən 4%-i dəyişilməmiş şəkildə böyrəklərlə xaric edilir.

Xəttilik /qeyri-xəttilik

İvabradinin farmakokinetikası 0,5-24 mq doza diapazonunda olmaqla xəttidir.

Xüsusi xəstə qrupları

Ahıl və yaşlı xəstələr

Farmakokinetik göstəricilər (AUC və C_{max}) 65 və daha yuxarı, 75 və daha yuxarı yaş qruplarından olan xəstələrdə və xəstələrin ümumi populyasiyasında əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmir.

Böyrək funksiyasının pozulması

İvabradinin və onun aktiv metaboliti S 18982-nin yalnız 20%-i böyrəklərlə xaric olduğundan böyrək çatışmazlığından əziyyət çəkən (kreatinin klirensi (KK) 15-60 ml/dəq) xəstələrdə ivabradinin kinetikasının dəyişməsi minimaldır.

Qaraciyərin funksiyasının pozulması

Yüngül dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 7 bala qədər) olan xəstələrdə ivabradinin və onun metabolitinin AUC-si qaraciyəri öz normal funksiyasını davam etdirən xəstələrlə müqayisədə 20% çoxdur. Orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 7-9 bal) olan xəstələrdə ivabradinin istifadə edilməsi barədə məlumatlar məhduddur və qeyd olunmuş xəstə qrupu üzrə ivabradinin farmakokinetikasının xüsusiyyətləri barədə bir nəticəyə gəlməyə kifayət etmir, ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 9 balın üstü) olan xəstələrə dair məlumatlar isə yoxdur.

Farmakokinetik və farmakodinamik xassələr arasındakı qarşılıqlı əlaqə

Sutkada iki dəfə olmaqla 15-20 mq dozalarında istifadə zamanı ÜVT-in azalması, ivabradinin və S 18982 aktiv metabolitin qatılığının qan plazmasında artması ilə birbaşa proporsional əlaqəyə sahibdir. Preparatın daha yüksək dozalarda istifadəsi zamanı ürək ritminin azalmasının ivabradinin qan plazmasında qatılığından proporsional asılılığı yoxdur və bu azalma “plato” effektinə meyilliklə xarakterizə olunur. İvabradinlə birlikdə CYP3A4 izofermentinin güclü inhibitorlarının istifadəsi zamanı qan plazmasında əldə oluna bilən yüksək qatılıq dərəcəsi, ÜVT-in ciddi şəkildə azalmasına gətirib çıxara bilər, lakin bu risk CYP3A4 izofermentinin orta inhibitorları ilə birlikdə istifadə zamanı azalır.

İstifadəsinə göstərişlər

Stabil stenokardiya

Sinus ritmi normal olan yetkin xəstələrdə stabil stenokardiyanın müalicəsi:

- β -adrenoblokatorlara qarşı həssaslıq və ya onların istifadəsinə qarşı əks göstərişlərin olması;
- β -adrenoblokatorun optimal dozası fonunda sabit stenokardiya qeyri-qənaətbəxş nəzarət zamanı β -adrenoblokatorlarla kombinasiyada.

Xroniki ürək çatışmazlığı

Sinus ritmi və ÜVT-i dəqiqədə ən azı 70 vuruğu olan XÜÇ xəstələrində ürək-damar ağırlaşmalarının (ürək-damar xəstəliklərindən ölüm halları və xroniki ürək çatışmazlığı (XÜÇ) əlamətlərinin şiddətlənməsi ilə əlaqədar xəstəxanaya yerləşdirmə halları) inkişaf sıxlığının aşağı salınması üçün.

Əks göstərişlər

- İvabradinə və ya preparatın hər hansı köməkçi maddələrindən birinə qarşı yüksək həssaslıq.
- Bradikardiya (hərəkətsiz vəziyyətdə ÜVT 60 vur/dəq-dən az olduqda (müalicənin başlanmasına qədər)).
- Kardiogen şok.
- Kəskin miokard infarktı.
- Ağır arterial hipotenziya (sistolik arterial təzyiq (AT) 90 mm.c.s.-dən az və diastolik AT 50 mm.c.s.-dən az).
- Ağır qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 9 baldan yuxarı).
- Sinus düyününün zəifliyi sindromu.
- Sinoatrial blokada.
- Qeyri-stabil və ya kəskin ürək çatışmazlığı.
- Daimi stimulyasiya rejimində işləyən süni ritm tənzimləyicisinin olması.
- Qeyri-stabil stenokardiya.
- III dərəcəli atrioventrikulyar blokada (AV).
- Azol qrupundan olan göbələk əleyhinə vasitələr (ketokonazol, itrakonazol), makrolidlər qrupundan olan antibiotiklər (klaritromisin, daxilə qəbul üçün eritromisin, cozamisin, telitromisin), HIV proteazlarının inhibitorları (nelfinavir, ritonavir) və nefazodon kimi P₄₅₀ 3A4 sitoxromunun sisteminin izofermentlərinin güclü inhibitorları ilə eyni vaxtda istifadəsi.
- Hamiləlik və laktasiya dövrü.
- 18-dən aşağı yaş (preparatın qeyd olunmuş yaş qrupu üzərində effektivliyi və təhlükəsizliyi araşdırılmayıb).
- Laktaza çatışmazlığı, laktozaya qarşı dözümsüzlük, qlükoza-qalaktoza malabsorbsiya sindromu.

Ehtiyatla: orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 9 baldan aşağı), ağır böyrək çatışmazlığı (KK 15 ml/dəq-dən az), anadangəlmə uzun QT intervalı, eyni vaxtda QT intervalını uzadan dərman vasitələrindən (DV) istifadə, CYP3A4 izofermentinin orta inhibitorlarının və induktorlarının və qreypprut şirəsinin eyni vaxtda istifadəsi, sol mədəciyin simptomuz disfunksiyası, II dərəcəli AV blokada, bu yaxınlarda keçirilmiş insult, tor qişasının piqment degenerasiyası (*retinitis pigmentosa*), arterial hipotenziya, NYHA təsnifatı üzrə IV funksional sinfə daxil olan XÜÇ, ÜVT-i azaldan kalsium antaqonistləri (verapamil və ya diltiazem) ilə birlikdə istifadəsi, qeyri-kaliumtutucu diuretiklər ilə yanaşı istifadəsi.

Xüsusi göstərişlər və ehtiat tədbirləri

Ürək ritminin pozulması

Bravadin preparatı aritmiyanın müalicəsində və ya aritmiyanın profilaktikası üçün effektiv deyil, onun effektivliyi taxiaritmiyanın (məsələn, mədəcik və ya mədəciküstü taxikardiyanın) yaranması zamanı azalır. Bravadin preparatının qəbulu ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyası (səyrici aritmiya) və ya sinus düyünü funksiyası ilə bağlı digər növ aritmiyalardan əziyyət çəkən xəstələrə tövsiyə edilmir.

Bravadin preparatından istifadə zamanı ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyasının (paroksizmal və ya daimi formalı) aşkar edilməsi üçün klinik göstərişlər (məsələn: stenokardiyanın gedişatının pisləşməsi, ürəyin çırpınması, qeyri-müntəzəm ürək ritmi) olduqda EKQ müayinəsi də daxil olmaqla xəstələr klinik müşahidə altında saxlanılmalıdırlar.

Bravadin preparatı qəbul edən XÜÇ xəstələrində ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyası riski arta bilər. Ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyasına daha çox ivabradinlə birlikdə amiodaron və ya I sinif antiaritmik preparatlar qəbul edən xəstələr arasında rast gəlinmişdir.

XÜÇ-dən və mədəcikdaxili keçiriciliyin (His dəstəsinin sol və ya sağ ayaqcığının blokadası) və mədəcik dissinxroniyasının pozuntularından əziyyət çəkən xəstələr ciddi nəzarət altında saxlanılmalıdırlar.

II dərəcəli AV blokada

Bravadin preparatından istifadə II dərəcəli AV blokadasından əziyyət çəkən xəstələrə tövsiyə edilmir.

Bradikardiya xəstələrində istifadə

Bravadin preparatının müalicədən əvvəl ÜVT hərəkətsiz vəziyyətdə 60 vur/dəq-dən az olan xəstələrə təyin edilməsi yol verilməzdir.

Bravadin preparatın qəbulu zamanı hərəkətsiz vəziyyətdə ÜVT 50 vur/dəq-dən aşağı düşərsə və ya xəstədə bradikardiya ilə bağlı simptomlar (başgicəllənmə, tez yorulma və ya yüksək AT) qeyd olunarsa preparatın dozası azaldılmalıdır.

Bravadin preparatı dozasının azaldılması zamanı ÜVT 50 vur/dəq-dən az olaraq qaldıqda və ya bradikardiya ilə əlaqəli simptomlar saxlanıldıqda Bravadin preparatı ilə müalicəni dayandırmaq lazımdır.

Antianginal müalicə tərkibində uyğunlaşdırılmış istifadəsi

Bravadin preparatı ilə yanaşı nəbzi aşağı salan kalsium antaqonistlərinin (verapamil, diltiazem) qəbul edilməsi tövsiyə olunmur. Nitratlar və ya dihidropiridin törəmələri (amlodipin) olan kalsium antaqonistləri ilə birlikdə istifadə edildikdə aparılan müalicənin təhlükəsizlik profilinin dəyişikliyi qeyd olunmamışdır. Dihidropiridin törəmələri olan kalsium antaqonistləri ilə birlikdə istifadənin ivabradinin effektivliyini artırdığı məlum deyil.

Xroniki ürək çatışmazlığı

Bravadin preparatı yalnız XÜÇ gedişatı stabil olan xəstələrə təyin edilə bilər. NYHA təsnifatı üzrə IV funksional sinfə daxil olan XÜÇ xəstələrinə Bravadin preparatının təyin edilməsi zamanı bu qrupdan olan xəstələrdə istifadə üzrə məlumatlar məhdud olduğu üçün ehtiyatlı olmaq lazımdır.

İnsult

İnsult zamanı Bravadin preparatının effektivliyi və təhlükəsizliyi üzrə məlumatlar olmadığından insult keçirdikdən dərhal sonra Bravadin preparatından istifadə etmək tövsiyə edilmir.

Görmə funksiyaları

Bravadin preparatı gözün torlu qişasının funksiyasına təsir göstərir. Uzun müddət istifadə zamanı bravadinin gözün torlu qişasına toksiki təsiri haqqında məlumat yoxdur.

Görmə qavranmasına aid hazırkı təlimatda öz əksini tapmamış hər hansı pozuntu baş verdikdə Bravadin preparatdan istifadəni dayandırmaq lazımdır. Torlu qişasının pigment degenerasiyası olan xəstələrdə Bravadin preparatdan istifadə zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Arterial hipotenziya

Arterial hipotenziya xəstələrində Bravadin preparatından ehtiyatla istifadə etmək lazımdır (klinik məlumatların sayı kifayət qədər deyil).

Ağır dərəcəli arterial hipotenziya (sistolik AT 90 mm.c.s.-dən az və diastolik AT 50 mm.c.s.-dən az olan) xəstələrinə Bravadin preparatının təyin edilməsi yol verilməzdir.

Qulaqcıqların fibrillyasiyası (titrəyən aritmiya) – ürək ritminin pozulması

Farmakoloji kardioversiya zamanı sinus ritmi bərpa olunduqda Bravadin preparatından istifadə fonunda ağır dərəcəli bradikardiyanın inkişaf etmə riskinin artması sübut edilməmişdir. Bundan əlavə, kifayət qədər məlumat olmadığından mümkün olduğu təqdirdə planlaşdırılan elektrik kardioversiyanı

təxirə salmaq Bravadin preparatı qəbulunu onun keçirilməsindən 24 saat öncədən dayandırmaq lazımdır.

Anadangəlmə uzun QT intervalı sindromu olan və ya QT intervalını uzadan DV qəbul edən xəstələrdə istifadəsi

Bravadin preparatı anadangəlmə uzun QT intervalı sindromu olan xəstələrə, habelə QT intervalını uzadan DV qəbul edən xəstələrə təyin edilmir. Yanaşı istifadə zərurəti yarandıqda EKQ-yə ciddi nəzarət tələb olunur.

Bravadin preparatının qəbul edilməsi nəticəsində ÜVT-nin aşağı düşməsi QT intervalını daha da uzada və ağır formalı aritmiyanın, xüsusilə “piruet” tipli polimorf mədəcik taxikardiyasının inkişafına səbəb ola bilər.

Hipotenziv müalicələri dəyişdirilməli olan arterial hipertenziya xəstələri

Klinik tədqiqatda AT qalxması hallarına plasebo qəbul edən qrupla (6,1%) müqayisədə daha çox ivabradin (7,1%) qəbul edən xəstə qrupunda rast gəlinmişdir.

Bu cür hallara xüsusilə hipotenziv müalicənin dəyişdirilməsindən sonra daha sıx rast gəlinmişdir, qeyd olunmuş hallar müvəqqəti xarakter daşımış və ivabradinlə müalicənin effektivliyinə təsir göstərməmişdir. Bravadin preparatını qəbul edən XÜÇ xəstələrinin hipotenziv müalicəsi dəyişdirildikdə müəyyən zaman aralıqlarında AT-ə nəzarət etmək lazımdır.

Orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı

Orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığından (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 9 baldan aşağı) əziyyət çəkən xəstələrə Bravadin preparatının təyin edilməsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı

Ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığından (KK 15 ml/dəq az) əziyyət çəkən xəstələrə Bravadin preparatının təyin edilməsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Köməkçi maddələr üzrə xüsusi məlumat

Bravadin preparatının tərkibində laktoza vardır, buna görə də preparat laktaza çatışmazlığı, laktoza dözümsüzlüyü, qlükoza-qalaktoza malabsorbsiya sindromu olan xəstələrə zərərli deyil.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Farmakodinamik qarşılıqlı təsir

Aşağıdakılarla eyni vaxtda qəbul edilməsi tövsiyə olunmur

QT- intervalını uzadan DV:

- QT- intervalını uzadan antiaritmik vasitələr (məsələn, xinidin, dizopiramid, bepridil, ibutilid, amiodaron, sotalol);
- antiaritmik vasitələrə aid olmayan QT-intervalını uzadan DV (məsələn, pimozid, ziprasidon, sertindol, mefloksin, qalofantrin, pentamidin, sizaprid, venadaxili tətbiq üçün eritromisin).

ÜVT-in aşağı düşməsi QT-intervalının daha da uzanmasına səbəb ola biləcəyi üçün ivabradinin və QT-intervalını uzadan DV eyni vaxtda istifadə edilməsi tövsiyə edilmir. Eyni vaxtda istifadə etmək zərurəti yarandıqda EKQ-yə ciddi nəzarət tələb olunur.

Aşağıdakı vasitələrlə birlikdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır

Qeyri-kaliumtutucu diuretiklər (tiazid və “ilgək”)

Hipokaliemiya aritmiya riskini artırır. İvabradin qəbulu bradikardiya səbəb ola bildiyi üçün hipokaliemiya və bradikardiya ilə birlikdə xüsusilə həm anadangəlmə, həm də sonradan DV səbəbindən qazanılmış uzun QT-intervalı sindromundan əziyyət çəkən xəstələrdə ağır formalı aritmiyanın inkişafı üçün zəmin yaradıcı amildir.

Farmakokinetik qarşılıqlı təsir

Sitoxrom P₄₅₀ 3A4 (izoferment CYP3A4)

İvabradin yalnız CYP3A4 izofermentinin iştirakı ilə qaraciyərdə metabolizmə uğrayır və bu sitoxromun çox zəif inhibitorudur. CYP3A4 izofermentinin digər substratlarının (güclü, orta və zəif inhibitorlarının) metabolizminə və qanın plazmasında qatılığına təsir göstərmir. CYP3A4 izofermentinin inhibitorları və induktorları ivabradinlə qarşılıqlı əlaqəyə girir və onun metabolizminə və farmakokinetik xüsusiyyətlərinə klinik baxımdan əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərə bilər. CYP3A4 izofermentinin inhibitorları ivabradinin qanın plazmasında qatılığını artırır, CYP3A4 izofermentinin induktorları isə ivabradinin qanın plazmasında qatılığını aşağı salır. İvabradinin qanın plazmasında qatılığının artması ağır dərəcəli bradikardiyanın yaranma riskini doğura bilər (bax. bölmə “Xüsusi göstərişlər”)

Aşağıdakı vasitələrlə birlikdə istifadə edilməsi yol verilməzdir

Azol qrupundan olan göbələk əleyhinə vasitələr (ketokonazol, itrakonazol), makrolidlər qrupundan olan antibiotiklər (klaritromisin, daxilə qəbul üçün eritromisin, cozamisın, telitromisin), HIV proteazlarının inhibitorları (nelfinavir, ritonavir) və nefazodon kimi CYP3A4 izofermentinin güclü inhibitorları ilə eyni vaxtda istifadə edilməsi (bax. bölmə “Əks göstərişlər”). CYP3A4 izofermentinin güclü inhibitorları – ketokonazol (sutkada bir dəfə 200 mq) və ya cozamisın (sutkada iki dəfə 1 q) ivabradinin qanın plazmasında orta qatılıq dərəcəsini 7-8 dəfə artırır.

Aşağıdakı vasitələrlə birlikdə istifadə edilməsi tövsiyə edilmir

CYP3A4 izofermentinin orta inhibitorları

Sağlam könüllü şəxslərdə və xəstələrdə ivabradinin və diltiazemin və ya verapamilin eyni vaxtda qəbul edilməsi (ürək ritmini azaldan DV) AUC 2-3 dəfə artması və əlavə olaraq ÜVS-in 5 vur/dəq-dək düşməsi ilə müşayiət olunmuşdur.

Aşağıdakı vasitələrlə birlikdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır

CYP3A4 izofermentinin orta inhibitorları

İvabradinin CYP3A4 izofermentinin digər orta inhibitorları (məsələn – flukonazol) ilə birlikdə qəbulu ÜVS hərəkətsiz vəziyyətdə 60 vur/dəq-dən çox olduqda mümkündür. İvabradinin tövsiyə edilən başlanğıc dozası sutkada iki dəfə olmaqla 2,5 mq təşkil edir.

ÜVS-yə nəzarət etmək tələb olunur.

Qreypfrut şirəsi

Qreypfrut şirəsi ilə birlikdə qəbul zamanı ivabradinin qanın plazmasında qatılıq dərəcəsinin iki dəfə artması qeyd olunmuşdur. İvabradin qəbul edilən zaman qreypfrut şirəsi içmək tövsiyə olunmur.

CYP3A4 izofermentinin induktorları

CYP3A4 izofermentinin induktorları (məsələn, rifampisin, barbituratlar, fenitoin və adi dazıotu tərkibli DV) ivabradinin qanın plazmasında qatılığını və aktivliyini azalda və ivabradinin daha yüksək dozada istifadəsinə ehtiyac yarada bilər. Sutkada iki dəfə 10 mq dozada ivabradinin Adi dazı tərkibli DV-lə birlikdə qəbul edilməsi ivabradinin AUC-ni 2 dəfə azaldır. Adi dazı tərkibli DV-nin və ivabradinin birlikdə qəbul edilməsi tövsiyə edilmir.

Digər DV ilə birlikdə istifadə edilməsi

Proton nasosu inhibitorları (omeprazol, lansoprazol), fosfodiesteraza-5 inhibitorları (sildenafil), HMQ-KoA reduktaza inhibitorları (simvastatin), kalsium antaqonistləri (amlodipin, lasidipin), diqoksin və varfarin ilə birlikdə istifadə edilməsi zamanı ivabradinin farmakodinamikasına və farmakokinetikasına klinik baxımdan əhəmiyyətli təsir göstərmir.

İvabradin simvastatinin, amlodipinin, lasidipinin farmakokinetikasına, diqoksinin, varfarinin farmakokinetikasına və farmakodinamikasına və asetilsalisil turşusunun farmakodinamikasına klinik baxımdan əhəmiyyətli təsir göstərmir.

İvabradinlə birlikdə angiotenzinçevirici fermentin inhibitorlarının, angiotenzin II reseptorlarının antaqonistlərinin, β-adrenoblokatorların, diuretiklərin, aldosteron antaqonistlərinin, qısa və uzun təsirli nitratların, HMQ-KoA reduktaza inhibitorlarının, proton nasosu inhibitorlarının, daxilə qəbul edilən hipoqlikemik vasitələrin, asetilsalisil turşusunun və digər antiaqreqant vasitələrin istifadəsi keçirilən müalicənin təhlükəsizlik profilinin dəyişməsi ilə müşayiət olunmamışdır.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Heyvanlar üzərində keçirilmiş tədqiqatlar reproduktiv toksiklik, embriotoksiklik və teratogen təsirin olduğunu nümayiş etdirmişdir.

Təhlükəsizliyə dair kifayət qədər məlumatın olmaması ilə əlaqədar olaraq Bravadin preparatından hamiləlik zamanı istifadə etmək yol verilməzdir.

Laktasiya dövrü

Laktasiya dövründə Bravadin preparatından istifadə etmək yol verilməzdir.

İvabradinin ana südünün tərkibinə keçib-keçməməsi məlum deyil.

Laktasiya dövründə Bravadin preparatından istifadə etmək zərurəti yaranarsa, ana südü ilə qidalandırmanı dayandırmaq lazımdır.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

İvabradinin avtomobili idarə etmək qabiliyyətinə mümkün təsirini qiymətləndirmək məqsədi ilə, sağlam könüllü şəxslərin iştirakı ilə tədqiqat keçirilmiş və avtomobili idarə etmək qabiliyyətinin dəyişmədiyini məlum olmuşdur. Lakin postmarketinq dövründə görmə qabiliyyətinin pozulması ilə bağlı simptomlar nəticəsində avtomobil nəqliyyatını idarə etmək bacarığının pisləşməsi halları barədə məlumatlar daxil olmuşdur.

Bravadin preparatı işıqın qavranmasında (əsasən özünü fotopsiya formasında büruzə verən) müvəqqəti pozuntulara səbəb ola bilər ki, bu da işıqın intensivliyinin kəskin dəyişə biləcəyi hallarda, xüsusilə gecə vaxtlarında avtomobil nəqliyyatı və ya digər mexanizmlərin idarə olunması zamanı nəzərə alınmalıdır.

İstifadə qaydası və dozası

Daxilə, sutkada iki dəfə (səhər və axşam), qida qəbulu zamanı.

Sabit stenokardiya

Tövsiyə edilən başlanğıc dozası sutkada 10 mq (sutkada iki dəfə olmaqla hər biri 5 mq olan 1 tablet qəbulu) təşkil edir.

Müalicənin 3-4 həftəsindən sonra terapiya effektindən asılı olaraq doza sutkada 15 mq-dək (sutkada iki dəfə olmaqla hər biri 7,5 mq olan 1 tablet qəbulu) artırıla bilər.

Bravadin preparatından istifadə zamanı ÜVT hərəkətsiz vəziyyətdə 50 vur/dəq-dən aşağı düşərsə və ya xəstədə bradikardiya ilə bağlı simptomlar (başgicəllənmə, tez yorulma və ya aşağı AT) yaranarsa Bravadin preparatının dozasını sutkada iki dəfə olmaqla 2,5 mq-dək (5 mq tabletin ½) azaltmaq lazımdır.

Bravadin preparatı dozasının azaldılması zamanı ÜVT 50 vur/dəq-dən az olaraq qalarsa və ya bradikardiya simptomları saxlanılırsa Bravadin preparatı ilə müalicəni dayandırmaq lazımdır.

Xroniki ürək çatışmazlığı

Tövsiyə edilən başlanğıc dozası sutkada 10 mq (sutkada iki dəfə olmaqla hər biri 5 mq olan 1 tablet qəbulu) təşkil edir.

Müalicənin 2-ci həftəsindən sonra ÜVT hərəkətsiz vəziyyətdə stabil olaraq 60 vur/dəq-dən çox olarsa, doza sutkada 15 mq-dək (sutkada iki dəfə olmaqla hər biri 7,5 mq olan 1 tablet qəbulu) artırıla və ya ÜVT stabil olaraq 50 vur/dəq-dən az olarsa yaxud xəstədə bradikardiya (başgicəllənmə, tez yorulma və ya aşağı AT) ilə bağlı simptomlar yaranarsa, doza sutkada iki dəfə olmaqla 2,5 mq-dək (5 mq tabletin ½) azaldıla bilər.

ÜVT göstəricisi 50-60 vur/dəq diapazonunda olduqda Bravadin preparatını sutkada iki dəfə olmaqla 5 mq dozada istifadə etmək tövsiyə olunur.

Əgər Bravadin preparatından istifadə zamanı hərəkətsiz vəziyyətdə ÜVT 50 vur/dəq-dən aşağı düşərsə və ya xəstədə bradikardiya ilə bağlı simptomlar müşahidə olunarsa, Bravadin preparatını sutkada iki dəfə olmaqla 5 mq dozada və ya sutkada iki dəfə olmaqla 7,5 mq dozada qəbul edən xəstələr üçün preparatın dozası azaldılmalıdır.

Bravadin preparatını sutkada iki dəfə olmaqla 2,5 mq dozada (5 mq tabletin ½) və ya sutkada iki dəfə olmaqla 5 mq dozada qəbul edən xəstələrin hərəkətsiz vəziyyətdə ÜVT stabil olaraq 60 vur/dəq-dən çox olarsa, Bravadin preparatının dozası artırıla bilər.

ÜVT 50 vur/dəq-dən az olaraq qalarsa və ya xəstədə bradikardiya ilə bağlı simptomlar saxlanılırsa, Bravadin preparatı ilə müalicəni dayandırmaq lazımdır.

Yaşı 75-dən yuxarı olan xəstələr

75 və daha yuxarı yaş qrupuna aid xəstələrin müalicəsini daha aşağı dozadan başlamaq lazımdır.

Tövsiyə edilən başlanğıc dozası sutkada iki dəfə olmaqla 2,5 mq (5 mq tabletin ½) təşkil edir.

Bir müddət keçdikdən sonra doza artırıla bilər.

Böyrəklərin funksiyasının pozulması

Böyrəklərin funksiyası ilə bağlı problemlərdən (KK 15 ml/dəq çox) əziyyət çəkən xəstələr üçün dozanın korreksiyası tələb olunmur.

Tövsiyə edilən başlanğıc dozası - sutkada 10 mq (sutkada iki dəfə olmaqla hər biri 5 mq olan 1 tablet qəbulu).

Klinik məlumatların çatışmazlığı ilə əlaqədar olaraq KK-ı 15 ml/dəq-dən az olan xəstələrdə Bravadin preparatından ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Qaraciyərin funksiyasının pozulması

Yüngül dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 7 bala qədər) olan xəstələr üçün dozanın korreksiyası tələb olunmur. Orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 7-9 bal) olan xəstələrdə Bravadin preparatdan istifadə zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalasına əsasən 9 baldan yuxarı) olan xəstələrdə Bravadin preparatından istifadə yol verilməzdir.

Uşaqlar və yeniyetmələr

İvabradinin uşaqlar və 18 yaşadək olan yeniyetmələr üzərində effektiv və təhlükəsiz olması müəyyənləşdirilməyib.

Əlavə təsirləri

İvabradindən istifadə təxminən 14000 xəstənin iştirak etdiyi klinik tədqiqatlarda araşdırılmışdır. Əksər hallarda əlavə təsirlər dozadan asılı xarakter daşdığı və ivabradinin təsir mexanizmi ilə əlaqəli olduğu müşahidə olunmuşdur.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) əlavə təsirlərin inkişaf sıxlığına dair təsnifatı:

çox tez-tez $\geq 1/10$

tez-tez $\geq 1/100$ -dan $< 1/10$ -dək

bəzi hallarda $\geq 1/1000$ -dan $< 1/100$ -dək

nadir hallarda $\geq 1/10000$ -dan $< 1/1000$ -dək

çox nadir hallarda $< 1/10000$ -dan

tezlik məlum deyil mövcud məlumatlar əsasında qiymətləndirmə aparıla bilməz.

Hər bir qrupda mənfi təsirlər onların ciddilik dərəcəsinə əsasən sıralanıb.

Görmə orqanında pozuntu halları:

çox tez-tez: işığın qavranmasında pozuntular (fotopsiya)*;

tez-tez: bulanıq görmə.

Eşitmə qabiliyyətində pozuntular və qulağın labirintində pozuntular:

Bəzi hallarda: vertiqo.

Ürək və damarlarda pozuntular:

tez-tez: qeyri-sabit AT, bradikardiya**, I dərəcəli AV-blokada (Elektrokardiogramda (EKQ) uzun PQ intervalı), mədəcik ekstrasistoliyası;

bəzi hallarda: ürəyin çırpınması, mədəciküstü ekstrasistoliya, bradikardiya ilə də bağlı ola bilən aşağı AT;

çox nadir hallarda: ürək qulaqcıqlarının fibrillyasiyası, II və III dərəcəli AV blokada, sinus düyününün zəifliyi sindromu.

Sinir sistemində pozuntular:

tez-tez: baş ağrısı (xüsusilə müalicənin ilk ayında), bradikardiya ilə də bağlı ola bilən başgicəllənmə;

tezlik məlum deyil: bradikardiya ilə də bağlı ola bilən bayılma.

Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararası sahə orqanlarında pozuntular:

bəzi hallarda: tənəffüsəlik.

Dəri və dərialtı toxumalarda pozuntular:

bəzi hallarda: angionevrotik şişkinlik, dəridə səpgilər;

nadir hallarda: dəridə qaşınma, eritema, övrə xəstəliyi.

Həzm yolunda pozuntular:

nadir hallarda: ürəkbulanma, qəbizlik, ishal.

Skelet əzələ və birləşdirici toxumalarda pozuntular:

nadir hallarda: əzələ spazmları.

Ümumi şikayətlər və daxil edildiyi yerdə dəyişikliklər:

bəzi hallarda: asteniya, bradikardiya ilə də bağlı ola bilən yorulma;

nadir hallarda: bradikardiya ilə də bağlı ola bilən naxoşluq.

Laborator və instrumental məlumatlar:

bəzi hallarda: hiperurikemiya, eozinofiliya, qanın plazmasında kreatinin qatılığının artması, EKQ-də QT intervalının uzanması.

* Xəstələrin 14,5%-də işığın qavranmasında pozuntular (fotopsiya) qeyd olunmuş və məhdud görmə sahəsi zonasında parlaqlığın dəyişməsi keçici kimi təsvir olunmuşdur. Bir qayda olaraq, bu cür hallar görmə sahəsi zonasında işıqlandırma intensivliyinin kəskin surətdə dəyişməsi nəticəsində baş vermişdir. Fotopsiya əsasən müalicənin ilk iki ayında qeyd olunmuş və daha sonra təkrarən müşahidə

olunmuşdur. Fotopsiyanın bir qayda olaraq, zəif və ya orta dərəcəli olaraq qiymətləndirilmişdir. Fotopsiya əlamətlərinin müalicəsi zamanı (77,5% hallarda) və ya müalicədən sonra aradan qalxması müşahidə olunmuşdur. Xəstələrin 1%-dən az bir hissəsində fotopsiyanın yaranmasına müalicədən imtina səbəb olmuşdur.

** Bradikardiya xüsusilə müalicənin ilk 2-3-cü ayında olmaqla, xəstələrin 3,3%-də qeyd olunmuşdur, xəstələrin 0,5%-də isə ÜVT dəqiqədə 40 vuruğa bərabər və ya daha aşağı olmaqla müşahidə olunan ağır dərəcəli bradikardiya inkişaf etmişdir.

Doza həddinin aşılması

Simptomları

Bravadin preparatının doza həddinin aşılması ağır və uzun sürən bradikardiya gətirib çıxara bilər.

Müalicəsi

Ağır bradikardiyanın müalicəsi simptomatik aparılmalı və xüsusiləşdirilmiş stasionar şəraitlərdə həyata keçirilməlidir. Bradikardiya hemodinamika göstəricilərinin pozulması ilə müşayiət olunduqda β -adrenomimetiklərin (izoprenalin) istifadəsinə ehtiyac duyulur. Zərurət yarandıqda süni ritm tənzimləyicisindən istifadə etmək lazımdır.

Buraxılma forması

14 tablet, blisterdə. 2 və ya 4 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

30°C-dən yüksək olmayan temperaturda saxlamaq lazımdır. Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır

Yararlılıq müddəti

3 il

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı/Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Smarjeska c. 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Azərbaycanda Nümayəndəlik

Xocalı Prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.