Инструкция по применению
Импликор таблетки 7,5 мг + 25 мг 56 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Франция
Производитель: СЕРВЬЕ РУС
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ивабрадин+Метопролол
Количество в упаковке: 56
Дозировка действующего вещества: 7.5 мг+25 мг

Действующее вещество

Ивабрадин+Метопролол

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:действующие вещества: ивабрадина гидрохлорид 8,085 мг (соответствует 7,5 мг ивабрадина основания) и метопролола тартрат 25 мг,вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный (кукурузный), мальтодекстрин, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный ,оболочка: глицерол, гипромеллоза, макрогол 6000, магния стеарат, титана диоксид .

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Скорость и степень абсорбции ивабрадина и метопролола при приеме внутрь в составе препарата Импликор® существенно не отличаются от соответствующих значений скорости и степени абсорбции в случаях, когда оба препарата применяются по отдельности.ИвабрадинВ физиологических условиях ивабрадин быстро высвобождается из таблетки и хорошо растворяется в воде (растворимость более 10 мг/мл). Ивабрадин представляет собой S- энантиомер. с отсутствием биоконверсии по данным исследований in vivo. Основным активным метаболитом препарата является

N-десметилированное производное ивабрадина.Всасывание и биодоступностьПосле приёма внутрь ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) достигается примерно через 1 час после приёма внутрь натощак. Абсолютная биодоступность таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом "первого прохождения" через кишечник и печень.Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 час и увеличивает экспозицию с 20% до 30%. Для уменьшения вариабельности экспозиции препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи (см. раздел "Способ применения и дозы"). РаспределениеСвязь с белками плазмы крови составляет примерно 70%. Объем распределения у пациентов в равновесном состоянии - около 100 л. Cmax при длительном приеме в дозе 5 мг 2 раза в сутки составляет 22 нг/мл (коэффициент вариации, CV = 29%). Средняя равновесная концентрация в плазме крови составляет 10 нг/мл (CV=38%).МетаболизмИвабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное ивабрадина (S 18982), доля которого составляет 40% от введенной дозы ивабрадина. Метаболизм этого активного метаболита ивабрадина также происходит при участии изофермента CYP3A4. Ивабрадин обладает незначительным сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его и, вследствие этого, не оказывает влияния на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. Наоборот, применение мощных ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4, может сопровождаться значительным изменением концентрации ивабрадина в плазме крови (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").ВыведениеПериод полувыведения (T1/2) ивабрадина из плазмы крови составляет в среднем 2 часа (70-75% площади под кривой "концентрация-время", AUC), а эффективный T1/2- 11 часов.Общий клиренс составляет примерно 400 мл/мин, почечный клиренс - 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизменном виде.Линейность/нелинейность фармакокинетикиФармакокинетика ивабрадина линейна в диапазоне доз от 0,5 до 24 мг.Особые группы пациентовПациенты пожилого возрастаФармакокинетические показатели (AUC и Cmax) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше, и в общей популяции пациентов (см. раздел "Способ применения и дозы").Нарушение функции почекВлияние снижения функции почек (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 печениУ пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (до 7 баллов по

шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита 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 у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у пациентов с тяжелой (10 баллов и более по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют (см. разделы "Противопоказания" и "Способ применения и дозы").Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствамиАнализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что снижение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и его активного метаболита S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15-20 мг 2 раза в день. 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 снижению ЧСС. При совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 этот риск ниже (см. разделы "Противопоказания", "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" и "Особые указания").МетопрололВсасывание и распределениеПосле приема внутрь метопролол полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Cmax в плазме крови достигается через 1,5-2 часа после приема.Из-за эффекта "первого прохождения" через печень биодоступность составляет примерно 50 % при однократном приеме внутрь. Одновременный прием пищи повышает биодоступность приблизительно на 30-40 %. Связь с белками плазмы крови - незначительная (5-10 %).МетаболизмМетопролол метаболизируется в печени путем окисления. При известных основных метаболита метопролола не имеют значимой бета-блокирующей активности. В метаболизме препарата основное, но не единственное участие принимает изофермент CYP2D6. Вследствие полиморфизма гена изофермента CYP2D6, скорость метаболизма метопролола у пациентов проявляет межиндивидуальную вариабельность. У пациентов с низкой скоростью метаболизма (7-8%) обнаруживают более высокую концентрацию метопролола в плазме крови и более медленное его выведение по сравнению с пациентами с высокой скоростью метаболизма.ВыведениеКонцентрация после приема внутрь в плазме крови постоянна и воспроизводима индивидуально у пациентов, тем не менее, более 95 % метопролола и его метаболитов выводится через почки, в неизменном виде - около 5 %, в отдельных случаях - до 30 %. Период полувыведения (T1/2) составляет около 3,5 часа (от 1 до 9 часов). Плазменный клиренс составляет приблизительно 1 л/мин.Особые

группы пациентовПациенты пожилого возрастаФармакокинетические показатели (AUC и Cmax) существенно не различаются у пациентов пожилого (65 лет и старше) и более молодого возраста.Нарушение функции печениПовышается биодоступность метопролола и снижается скорость его выведения.Применение при беременности и в период грудного вскармливанияМетопролол проникает через плацентарный барьер. Среднее соотношение концентрации метопролола в пуповине и крови матери составляет 1.Метопролол проникает в грудное молоко. Концентрация метопролола в грудном молоке может в 3,7 раз превышать его концентрацию в крови матери.

Показания

Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах.

Способ применения и дозы

Импликор® следует принимать внутрь по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей (см. раздел "Фармакокинетика"). Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением лекарственного препарата Импликор®.Лекарственный препарат Импликор® назначают только пациентам, которые уже принимают ивабрадин и метопролол в оптимальных дозах. При необходимости коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола.Решение об изменении режима дозирования рекомендуется принимать на основании ряда обследований, включающих показатели ЧСС, ЭКГ или результаты 24-часового холтеровского мониторирования, а также при условии стабильного приема пациентом оптимальной дозы метопролола и ивабрадина.Если не наблюдается уменьшения симптомов стенокардии в течении 3 месяцев после начала лечения, лечение Импликором® следует прекратить.Если в период лечения ЧСС в покое снижается ниже 50 уд/мин или у пациента развиваются симптомы, характерные для брадикардии (головокружение, повышенная утомляемость или снижение АД), дозу препарата необходимо уменьшить, осуществляя подбор новой дозы для препаратов на основе монокомпонентов, чтобы обеспечить прием оптимальной дозы метопролола. После снижения дозы монокомпонентов ивабрадина и метопролола необходимо контролировать ЧСС (см. раздел "Особые указания"). Лечение должно быть отменено, если, несмотря на снижение дозы, ЧСС остается ниже 50 уд/мин или сохраняются симптомы брадикардии.При почечной недостаточностиПациентам с почечной недостаточностью при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы лекарственного препарата Импликор®.При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять препарат следует с осторожностью.При печеночной недостаточностиПрепарат Импликор® можно применять у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести.Следует соблюдать осторожность при применении препарата Импликор® у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан (см. раздел "Фармакокинетика" и "Противопоказания").Пациенты пожилого возрастаУ пациентов в возрасте старше 65 лет применять препарат Импликор® следует с осторожностью (см. раздел "С осторожностью").Применение у детей и подростковЭффективность и безопасность применения лекарственного препарата Импликор® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена (нет данных).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, Выраженная или симптоматическая брадикардия (см. раздел "Способ применения и дозы"), Кардиогенный шок, Острый инфаркт миокарда или подозрение на острый инфаркт миокарда, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью, Синдром слабости синусового узла (включая, синоатриальную блокаду), Атриовентрикулярная блокада II и III степени, Тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия, Нестабильная или острая сердечная недостаточность, У пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета- адреномиметиками, Пациенты, зависимые от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией), Нестабильная стенокардия, Тяжелое заболевание периферических сосудов, Нелеченая феохромоцитома, Тяжелая печеночная недостаточность, Метаболический ацидоз, Одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодоном (см. разделы "Фармакокинетика" и "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, поскольку они относятся к умеренным ингибиторам изофермента CYP3A4 и обладают способностью снижать ЧСС (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами"). Беременность, грудное вскармливание и применение женщинами с сохраненным детородным потенциалом, не использующими надежные методы контрацепции (см. раздел "Применение при беременности и в период грудного вскармливания"), Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась).

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьЛекарственный препарат Импликор® противопоказан при беременности, учитывая имеющиеся данные для его компонентов (см. раздел "Противопоказания"),В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении ивабрадина во время беременности. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность, выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие ивабрадина. Потенциальный риск у человека не установлен, поэтому применение ивабрадина во время беременности противопоказано.Данные о применении метопролола во время беременности ограничены (известно о менее чем 300 случаях завершившихся беременностей). Результаты исследований на животных не демонстрируют прямой или косвенной репродуктивной токсичности метопролола. Метопролол возможно назначать беременным только в случае крайней необходимости. Бета-адреноблокаторы снижают кровоток через плаценту, что может повышать риск преждевременных родов, выкидыша и внутриутробной гибели плода. Возможно также появление ряда нежелательных эффектов у плода и новорожденного, включая гипогликемию, брадикардию, снижение АД и нарушения дыхания. Риск сердечно-легочных осложнений выше в постнатальном периоде. Применение препарата во время беременности должно сопровождаться постоянным контролем за состоянием плода, а также в течение нескольких дней после родов.Период грудного вскармливанияПрименение лекарственного препарата Импликор® в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). В исследованиях на животных обнаружено, что ивабрадин выделяется с грудным молоком. В случае необходимости применения ивабрадина, грудное вскармливание должно быть прекращено и должен быть выбран другой способ вскармливания ребенка. Метопролол накапливается в грудном молоке в количестве, в 3 раза превышающем концентрацию в плазме крови матери.ФертильностьКлинические данные о влиянии препарата Импликор® на способность к деторождению не получены.В доклинических исследованиях не установлено влияние ивабрадина и метопролола на фертильность животных.Женщины с сохраненным репродуктивным потенциаломЖенщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время приема препарата (см. раздел "Противопоказания").

Передозировка

О случаях передозировки лекарственного препарата Импликор® не сообщалось. Симптомы передозировки:Связанные с ивабрадином симптомы передозировки могут включать выраженную и продолжительную брадикардию.Связанные с метопрололом. Может наблюдаться выраженное снижение АД, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, спутанное сознание, кома, тошнота, рвота, цианоз кожных покровов и слизистых оболочек. Симптомы могу нарастать при одновременном употреблении алкоголя, приеме антигипертензивных препаратов, хинидин содержащих лекарственных препаратов, а также барбитуратов.Симптомы передозировки могут появляться через 20 минут (в период до 2 часов) после приема препарата.ЛечениеПомимо общих мер (промывание желудка, которое проводится в течение 4 часов после приема препарата и в случае тяжелой интоксикации, и прием активированного угля), пациенты должны находиться под наблюдением в отделении интенсивной терапии, где проводится коррекция жизненно важных показателей, если необходимо.В случае выраженной брадикардии показана симптоматическая терапия. При брадикардии с нарушением гемодинамики проводится внутривенное введение #-адреномиметиков, например, изопреналина. При необходимости может проводиться имплантация временного искусственного водителя ритма. Потенциальным антидотом метопролола является атропин (в дозе 0,5-2 мг внутривенно), его введению предшествует внутривенное введение глюкагона (1-5 мг, но не более 10 мг). Дополнительно возможно введение симпатомиметиков в дозах, рассчитанных на массу тела пациента и с учетом желаемого клинического эффекта (добутамин, адреналин). Может потребоваться применение доз, превышающих терапевтические. При судорогах рекомендуется медленное внутривенное введение диазепама.

Взаимодействие с другими препаратами

В исследованиях по изучению взаимодействия между ивабрадином и метопрололом у здоровых добровольцев не установлено взаимного влияния на эффекты каждого из действующих веществ. Ниже представлена информация о возможном взаимодействии с другими лекарственными препаратами.Противопоказания к одновременному применениюСвязанные с ивабрадиномОдновременное 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

средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.Связанные с метопрололомОдновременное кратковременное лечение бета-адреномиметиками с метопрололом противопоказано (см. раздел "Противопоказания").Связанные с ивабрадином и метопрололомУмеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: совместное применение ивабрадина и дилтиазема или верапамила (средства, урежающие сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным снижением ЧСС на 5 уд /мин. Данное сочетание препаратов противопоказано (см. раздел "Противопоказания").Блокаторы "медленных" кальциевых каналов (БМКК), такие как верапамил или дилтиазем, при внутривенном введении могут усилить гипотензивное действие бета- адреноблокаторов, усугубляя влияние на ЧСС, атриовентрикулярную проводимость и сократительную способность миокарда. Возможно усиление отрицательных инотропного и хронотропного эффектов. В связи с этим, в период лечения бета-адреноблокаторами внутривенное введение БМКК, противопоказано (см. раздел "Противопоказания").Нежелательные сочетания лекарственных средствСвязанные с ивабрадином 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, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для внутривенного введения).Следует избегать одновременного применения ивабрадина и указанных лекарственных средств, поскольку снижение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ (см. раздел "Особые указания"). Грейпфрутовый сок: на фоне приема грейпфрутового сока отмечалось повышение концентрации ивабрадина в крови в 2 раза. В период терапии препаратом по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.Связанные с метопрололомПрименение следующих комбинаций с метопрололом следует исключать:Барбитураты: при одновременном применении фенобарбитала доказано, что барбитураты значительно усиливают метаболизм метопролола за счет индукции фермента. Снижение плазменной концентрации метопролола и, как следствие, уменьшение его терапевтического действия (более активный печеночный метаболизм) отмечали на фоне применения фенобарбитала. Гипотензивные средства центрального действия (например, клонидин)Возможен значительный подъем АД при внезапной отмене препаратов центрального действия. Не следует резко прекращать прием гипотензивных препаратов центрального действия. Внезапная отмена таких препаратов, особенно если она предшествовала отмене бета-адреноблокатора, может повысить риск "синдрома отмены". Одновременный прием клонидина и неселективных бета-адреноблокаторов,

возможно, и селективных бета-адреноблокаторов, повышают риск "синдрома отмены". В случае одновременного приема клонидина, его прием следует продолжить еще некоторое время в случае отмены бета-адреноблокатора.Антиаритмические препараты I класса (например, хинидин, токаинид, прокаинамид, аймалин. амиодарон, флекаинид и дизопирамид).Бета-адреноблокаторы могут усилить отрицательное инотропное действие антиаритмических препаратов и увеличить время внутрипредсердной проводимости. У пациентов с дисфункцией синусового узла одновременный прием с амиодароном может сопровождаться усилением электрофизиологических эффектов, с развитием брадикардии, блокады синусового узла и атриовентрикулярной блокады. Период полувыведения амиодарона - очень длительный (около 50 дней), поэтому после его отмены взаимодействие препаратов может проявиться клинически спустя продолжительный период времени. Антиаритмические препараты I класса, такие как хинидин, токаинид, прокаинамид, аймалин, амиодарон, флекаинид и дизопирамид, потенцируют действие метопролола на ЧСС и атриовентрикулярную проводимость.Сопутствующее применение с осторожностьюСвязанное с ивабрадином Не калийсберегающие диуретики (тиазидные и петлевые диуретики): гипокалиемия может повысить риск развития аритмий. В связи с тем, что ивабрадин способен вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии может предрасполагать к развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, независимо от того, является ли удлинение интервала QT врожденным или следствием воздействия лекарственных препаратов. Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: применение ивабрадина в комбинации с прочими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, флуконазолом) возможно при назначении минимальных доз ивабрадина, 2,5 мг 2 раза в сутки, тем пациентам, у которых ЧСС в покое составляет более 70 уд/мин, под контролем ЧСС. Индукторы изофермента CYP3A4: (например, такие как рифампицин. барбитураты, фенитоин и Зверобой продырявленный) при совместном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина и потребовать увеличения дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина 10 мг 2 раза в сутки и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный, было отмечено двукратное снижение AUC ивабрадина. Не следует применять препараты, содержащие Зверобой продырявленный, на фоне терапии ивабрадином.Связанные с метопрололомМетопролол является субстратом изофермента CYP2D6 цитохрома P450. Вещества, индуцирующие и ингибирующие ферменты, могут изменять концентрацию метопролола в плазме крови. Рифампицин снижает концентрацию метопролола в плазме крови. Циметидин, препараты, содержащие этанол, гидралазин могут повышать концентрацию метопролола в плазме крови. Метопролол подвергается метаболизму преимущественно в печени, но не только, с участием

изофермента CYP2D6 (см. раздел "Фармакокинетика"). лекарственные препараты, ингибирующие изофермент CYP2D6, например селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как пароксетин. флуоксетин и сертралин, а также дифенгидрамин. гидроксихлорохин, целекоксиб, тербинафин, препараты группы нейролептических средств (например, хлорпромазин, трифлупромазин, хлорпротиксен) и, возможно, пропафенон, могут повышать концентрацию метопролола в плазме крови. Ингибирующий эффект изофермента CYP2D6 также отмечен у амиодарона и хинидина (антиаритмических препаратов).Метопролол может снижать выведение других лекарственных препаратов (например, лидокаина).У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, ингаляционные анестетики усиливают брадикардию.Может потребоваться снижение дозы метопролола в случае начала приема препаратов следующих групп: Нитраты - в связи с риском усиления гипотензивного эффекта метопролола, Сердечные гликозиды (дигоксин) - при одновременном приеме с бета-адреноблокаторами могут замедлять скорость атриовентрикулярного проведения и вызывать брадикардию, Бета-адреноблокаторы (например, глазные капли) и ингибиторы моноаминооксидазы (МАО) - рекомендуется тщательный контроль состояния пациентов, так как при одновременном приеме с бета-адреноблокаторами повышается риск брадикардии и усиления гипотензивного действия. Адреналин: если, при определенных обстоятельствах, пациентам, получающим бега- адреноблокат

Особые указания

Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностьюПри умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию лекарственным препаратом Импликор® следует проводить с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов со стабильной стенокардиейПрименение Импликора® показано только в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у пациентов со стенокардией (см. раздел "Фармакодинамика").Контроль ЧССУчитывая значительную вариабельность ЧСС в течение суток, определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24- часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Такое определение должно быть также проведено к 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 ритмаИвабрадин неэффективен для лечения или

профилактики аритмий и, вероятно, его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Поэтому, препарат Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла.У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий (см. раздел "Побочное действие"). Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса. На фоне применения препарата Импликор® необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в методы контроля следует включать ЭКГ. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, а в случае появления подобных симптомов нужно рекомендовать немедленно обратиться к своему лечащему врачу. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательным образом проанализировано.Пациенты с ХСН и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧССПрименение Импликора® противопоказано, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд/мин.Если на фоне терапии препаратом Импликор® наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд/мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола, или отменить лечение (см "Способ применения и дозы").Комбинированное применение с блокаторами "медленных" кальциевых каналов (БМКК)Применение препарата совместно с БМКК, снижающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано (см. раздел "С осторожностью", "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").Не было отмечено изменение профиля безопасности при комбинированном применении ивабрадина с нитратами и БМКК - производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин. Не установлено дополнительной эффективности ивабрадина при совместном применении с дигидропиридиновыми БМКК (см. раздел "Фармакодинамика").Хроническая сердечная недостаточностьВ период назначения препарата Импликор® состояние пациентов, страдающих ХСН. должно быть стабильным. У пациентов с ХСН IV ФК (функциональный класс) по классификации NYHA препарат Импликор® рекомендуется применять с

осторожностью, так как данные о применении препарата у данной группы пациентов ограничены.ИнсультНе рекомендуется назначать препарат Импликор® сразу после перенесенного инсульта, т.к. данные по применению препарата у этих пациентов отсутствуют.Атриовентрикулярная блокада (AV) I степениУ пациентов с AV блокадой I степени терапию лекарственным препаратом Импликор® следует проводить с осторожностью.Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл /мин)Следует соблюдать осторожность при применении лекарственного препарата Импликор® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.Функции зрительного восприятияИвабрадин влияет на функцию сетчатки глаза (см. раздел "Фармакодинамика"). В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза при длительном применении. При возникновении неожиданных нарушений зрительных функций необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема лекарственного препарата Импликор®. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат следует принимать с осторожностью (см. раздел "С осторожностью").Отмена терапииНельзя резко отменять бета-адреноблокаторы, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца. Прекращение приема лекарственного препарата Импликор® должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Прием ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно, в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов, снижение дозы должно быть более постепенным.Артериальная гипотензияИз-за недостаточного количества клинических данных применения ивабрадина у пациентов с артериальной гипотензией легкой и средней степени тяжести Импликор® следует назначать с осторожностью этим пациентам. Импликор® противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.) (см. раздел "Противопоказания").Фибрилляция предсердий - сердечные аритмииНе доказано повышение риска развития выраженной (тяжелой) брадикардии при восстановлении синусового ритма после фармакологической кардиоверсии у пациентов, принимающих ивабрадин. Тем не менее, из-за отсутствия достаточных данных, плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина.Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QTИмпликор® не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). При необходимости такой терапии следует обеспечить постоянный кардиомониторинг (см. раздел "Особые указания"). Уменьшение ЧСС, вызванное

ивабрадином, может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может служить пусковым фактором тяжелых нарушений ритма сердца, в том числе желудочковой тахикардии типа "пируэт".Применение у пациентов с артериальной гипертензией. которым требуется изменение антигипертензивной терапииИмеются данные о том, что в период лечения ивабрадином у 7,1 % пациентов отмечались эпизоды повышения ЛД в сравнении с 6,1 % пациентами, принимавшими плацебо. Эти эпизоды наблюдались, как правило, вскоре после изменения антигипертензивной терапии, носили кратковременный характер и не оказывали значимого влияния на действие ивабрадина. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получающих ивабрадин, изменение терапии должно сопровождаться регулярным контролем АД.Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ (хронической обструктивной болезнью легких)Несмотря на то, что метопролол является кардиоселективным бета-адреноблокатором, его следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ.При необходимости следует назначать бронходилатирующие средства, которые избирательно стимулируют бета-2-адренорецепторы, например, тербуталин. Если препараты группы селективных бета-2-адреномиметиков уже применяются, может потребоваться увеличение их дозы. Тяжелые поражения периферических сосудовУ пациентов с поражениями периферических артерий (болезнь или синдром Рейно, артериит или хронические заболевания сосудов нижних конечностей) применение бета- адреноблокаторов может ухудшить течение заболевания. В таких случаях следует отменить препарат Импликор® и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Предпочтительно назначение кардиоселективных бета-адреноблокаторов с частичной агонистической активностью, однако, и их применять следует с осторожностью. ФеохромоцитомаПри подтвержденном или предполагаемом диагнозе феохромоцитомы применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами.Пациенты с сахарным диабетомИмпликор® следует применять с осторожностью у пациентов с сахарным диабетом, особенно на фоне инсулинотерапии или лечении пероральными гипогликемическими препаратами. Пациентов необходимо предупреждать о том, что бета-адреноблокаторы могут скрывать (маскировать) некоторые симптомы гипогликемии, в том числе, тахикардию. В то же время, такие симптомы, как сонливость и потливость не обязательно могут уменьшаться, а повышенная потливость может даже усилиться.Стенокардия ПринцметалаПрименение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета]- адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилататорами. ПсориазПрименение бета-адреноблокаторов может вызвать обострение течения псориаза. Пациентам с псориазом или имеющим псориаз в анамнезе бета-

адреноблокаторы можно назначать только после тщательной оценки соотношения пользы и рисков.ТиреотоксикозСимптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов.Общая анестезияДлительное лечение бета-адреноблокаторами, как правило, не должно отменяться перед проведением хирургического вмешательства. Сниженная способность миокарда отвечать на адренергическую стимуляцию может повышать риск осложнений общей анестезии и хирургических манипуляций. Врача-анестезиолога необходимо предупредить о проводимом лечении. Если отмена бета-блокатора все таки необходима, прием препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии.У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)Необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов в период лечения бета-адреноблокаторами.Аллергические реакцииС осторожностью следует применять препарат у пациентов, имеющих в анамнезе указание на тяжелые аллергические реакции, а также у пациентов, получающих десенсибилизирующую терапию, т.к. существует риск более тяжелых анафилактических реакций.Метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. Введение адреналина пациентам, получающим бета-адреноблокаторы, не всегда сопровождается желаемым терапевтическим действием (см. "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами").У спортсменовСледует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста у спортсменов при применении лекарственного препарата Импликор®, который содержит метопролол.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Имеющиеся в отношении монокомпонентов данные предполагают возможное влияние лекарственного препарата Импликор® на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами.Ивабрадин может оказывать неблагоприятное влияние на способность к управлению автомобилем. Пациентов следует предупредить о том, что ивабрадин может вызывать преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля (в основном, в виде фосфенов). Феномен измененного светового восприятия может провоцироваться резким изменением интенсивности освещения, особенно при поездках в ночное время. Ивабрадин не влияет на работу с механизмами. В пострегистрационном периоде были сообщения о затруднениях вождения автомобиля из-за симптомов со стороны органа зрения на фоне приема ивабрадина.Метопролол оказывает влияние на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость). Кроме того, эти клинические симптомы могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения

терапии. При появлении вышеперечисленных симптомов пациентам следует воздержаться от выполнения видов деятельности, требующих концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.Хранить в недоступном для детей месте.