

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BRADIREM
Ivabradine 7.5 mg
Viên nén bao phim



Đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng này trước khi bắt đầu dùng thuốc

- Hãy giữ tờ hướng dẫn sử dụng này vì có thể bạn sẽ cần đọc lại nó.
- Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.
- Thuốc này được kê đơn riêng cho bạn. Không được đưa cho người khác dùng. Điều đó có thể gây hại cho họ, ngay cả khi họ có triệu chứng tương tự với bạn.
- Nếu bất kì tác dụng phụ nào trở nên nghiêm trọng, hoặc nếu bạn gặp phải tác dụng phụ không được liệt kê trong tờ hướng dẫn sử dụng này, xin hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ivabradine Hydrochloride (tương đương với Ivabradine 7.5 mg): 8.085 mg.

Thành phần tá dược: Cellulose, Microcrystalline (E460), Povidone K30 (E1201), Maize Starch, Silica, Colloidal Anhydrous (E551), Magnesium Stearate (E470b), Nước, Orange Opadry 200F530022.

Orange opadry 200F530022 bao gồm: Poly (Vinyl Alcohol) (E1203), Talc (E553b), TitaniumDioxide (E171), Macrogol 3350 (E1521), Methacrylic Acid – Ethyl Acrylate Copolymer (1:1) (type A), Iron Oxide Yellow (E172), Sunset Yellow FCF (E110), Iron Oxide Red (E172), Sodium Hydrogen Carbonate (E500 (ii)), nước.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả thuốc: Viên nén bao phim màu cá hồi, hình tam giác, có khắc chữ “7,5” ở một mặt. Kích thước của viên nén bao phim này là 7,6 mm x 7,1 mm ± 7,5%.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị triệu chứng của cơn đau thắt ngực ổn định do bệnh tắc nghẽn mạch vành ở bệnh nhân với nhịp xoang bình thường và nhịp tim ≥ 70 nhịp/phút, bệnh nhân không thể hoặc bị chống chỉ định với các chẹn beta.
- Điều trị triệu chứng suy tim mạn tính theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York loại II hoặc III với phân suất tống máu thất trái $\leq 35\%$ ở bệnh nhân trưởng thành và với nhịp tim ≥ 75 nhịp/phút, trong phôi hợp điều trị suy tim mạn tính tiêu chuẩn tối ưu, gồm thuốc chẹn beta hoặc khi thuốc chẹn beta bị chống chỉ định hoặc không dung nạp.

CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Đối với các liều lượng khác nhau, có sẵn viên nén bao phim chứa 5 mg và 7,5 mg ivabradine.

Điều trị triệu chứng cơn đau thắt ngực ổn định mãn tính:

Khuyến cáo rằng quyết định bắt đầu hoặc chuẩn độ điều trị nên diễn ra với sự sẵn có của các phép đo nhịp tim nối tiếp, ECG hoặc theo dõi 24 giờ lưu động.

Liều khởi đầu của ivabradine không được vượt quá 5 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân dưới 75 tuổi. Sau ba đến bốn tuần điều trị, nếu bệnh nhân vẫn còn triệu chứng, nếu liều ban đầu được dung nạp tốt và nếu nhịp tim lúc nghỉ vẫn trên 60 nhịp/phút, có thể tăng liều lên liều cao hơn

tiếp theo ở bệnh nhân dùng 2,5 mg hai lần mỗi ngày hoặc 5 mg x 2 lần/ngày. Liều duy trì không được vượt quá 7,5 mg x 2 lần/ngày.

Nếu các triệu chứng đau thắt ngực không được cải thiện trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị, nên ngừng điều trị ivabradine.

Ngoài ra, việc ngừng điều trị nên được xem xét nếu chỉ có đáp ứng triệu chứng hạn chế và khi không có sự giảm nhịp tim khi nghỉ ngơi có liên quan về mặt lâm sàng trong vòng ba tháng.

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim giảm xuống dưới 50 nhịp mỗi phút (bpm) khi nghỉ ngơi hoặc bệnh nhân gặp các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp, thì liều phải được điều chỉnh giảm xuống bao gồm liều thấp nhất 2,5 mg hai lần mỗi ngày (một nửa viên nén 5 mg x 2 lần/ngày). Sau khi giảm liều, cần theo dõi nhịp tim. Phải ngừng điều trị nếu nhịp tim vẫn dưới 50 nhịp/phút hoặc các triệu chứng nhịp tim chậm vẫn tồn tại mặc dù đã giảm liều.

Điều trị suy tim mãn tính

Việc điều trị chỉ được bắt đầu ở bệnh nhân suy tim ổn định. Khuyến cáo rằng bác sĩ điều trị nên có kinh nghiệm trong việc điều trị bệnh suy tim mãn tính.

Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo của ivabradine là 5 mg x 2 lần/ngày. Sau hai tuần điều trị, có thể tăng liều lên 7,5 mg x 2 lần/ngày nếu nhịp tim lúc nghỉ liên tục trên 60 bpm hoặc giảm xuống 2,5 mg x 2 lần/ngày (một viên nén 5 mg x 2 lần/ngày) nếu nhịp tim nghỉ liên tục dưới 50 bpm hoặc trong trường hợp có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp. Nếu nhịp tim từ 50 đến 60 nhịp/phút, nên duy trì liều 5 mg x 2 lần/ngày.

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim giảm liên tục dưới 50 nhịp mỗi phút (bpm) khi nghỉ ngơi hoặc bệnh nhân gặp các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm, liều phải được điều chỉnh xuống liều thấp hơn tiếp theo ở bệnh nhân dùng 7,5 mg hai lần mỗi ngày hoặc 5 mg hai lần mỗi ngày. Nếu nhịp tim tăng liên tục trên 60 nhịp mỗi phút khi nghỉ ngơi, có thể tăng liều lên liều trên tiếp theo ở bệnh nhân dùng 2,5 mg hai lần mỗi ngày hoặc 5 mg hai lần mỗi ngày.

Phải ngừng điều trị nếu nhịp tim vẫn dưới 50 nhịp/phút hoặc các triệu chứng của nhịp tim chậm vẫn còn.

Bệnh nhân đặc biệt:

Người già

Ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn (2,5 mg hai lần mỗi ngày, tức là một nửa viên 5 mg hai lần mỗi ngày) trước khi chuẩn độ lên nếu cần thiết.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận và độ thanh thải creatinin trên 15 ml/phút. Không có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút. Do đó, nên sử dụng Ivabradine một cách thận trọng ở đối tượng này.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Cần thận trọng khi sử dụng ivabradine ở bệnh nhân suy gan trung bình. Ivabradine không được chỉ định sử dụng cho bệnh nhân suy gan nặng, vì nó chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân này và dự đoán sẽ có sự gia tăng lớn phơi nhiễm toàn thân.

Trẻ em



Tính an toàn và hiệu quả của ivabradine trong điều trị suy tim mãn tính ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Cách dùng

Viên nén phải được uống hai lần mỗi ngày, tức là một lần vào buổi sáng và một lần vào buổi tối trong bữa ăn.



CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc. Nhịp tim lúc nghỉ < 70 nhịp/phút trước khi điều trị. Sốc tim, loạn nhịp tim. Nhồi máu cơ tim cấp tính. Hạ huyết áp (< 90/50 mmHg). Suy gan nặng, rối loạn chức năng nút xoang (hoặc hội chứng nút xoang yếu). Suy tim không ổn định hoặc cấp tính. Con đau thắt ngực không ổn định. Phụ thuộc máy tạo nhịp tim. Mang thai, cho con bú và phụ nữ có tiềm năng mang thai không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp. Blocc nhĩ thất độ 3. Các chất ức chế cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). Chống chỉ định phối hợp với Verapamil hoặc Diltiazem (ức chế CYP 3A4 có khả năng giảm nhịp tim), ketoconazol, itraconazol, erythromycin uống, clarithromycin, josamycin, telithromycin, chất ức chế HIV-protease (nelfinavir, ritonavir), mefazodone.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo đặc biệt

Không có lợi về kết quả lâm sàng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mãn tính có triệu chứng. Ivabradine chỉ được chỉ định để điều trị triệu chứng cơn đau thắt ngực ổn định mãn tính vì ivabradine không có lợi về tim mạch (ví dụ như nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do tim mạch).

Đo nhịp tim

Do nhịp tim có thể dao động đáng kể theo thời gian, các phép đo nhịp tim nối tiếp, điện tâm đồ hoặc theo dõi 24 giờ lưu động nên được xem xét khi xác định nhịp tim lúc nghỉ trước khi bắt đầu điều trị bằng ivabradine và ở những bệnh nhân đang điều trị bằng ivabradine khi cần nhắc chuẩn độ. Điều này cũng áp dụng cho những bệnh nhân có nhịp tim thấp; cụ thể là khi nhịp tim giảm xuống dưới 50 bpm, hoặc sau khi giảm liều.

Rối loạn nhịp tim

Ivabradine không có hiệu quả trong điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn nhịp tim và có khả năng mất tác dụng khi xảy ra loạn nhịp nhanh (ví dụ nhịp nhanh thất hoặc trên thất). Do đó, Ivabradine không được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị rung nhĩ hoặc các rối loạn nhịp tim khác can thiệp vào chức năng nút xoang.

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng ivabradine, nguy cơ phát triển rung nhĩ tăng lên. Rung nhĩ phổ biến hơn ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời amiodaron hoặc thuốc chống loạn nhịp mạnh nhóm I. Khuyến cáo thường xuyên theo dõi lâm sàng bệnh nhân được điều trị bằng ivabradine về sự xuất hiện của rung nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), cũng nên bao gồm theo dõi điện tâm đồ nếu được chỉ định lâm sàng (ví dụ trong trường hợp đau thắt ngực kịch phát, đánh trống ngực, mạch không đều).

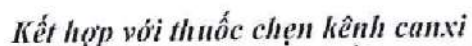
Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của rung nhĩ và nên liên hệ với bác sĩ của họ nếu những dấu hiệu này xảy ra.

Nếu rung nhĩ phát triển trong quá trình điều trị, cần cân nhắc lại sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị bằng ivabradine.

Bệnh nhân suy tim mãn tính với các khiếm khuyết dẫn truyền trong não thất (block nhánh trái, block nhánh phải) và rối loạn nhu động thất cần được theo dõi chặt chẽ.

Sử dụng cho bệnh nhân có nhịp tim thấp

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim lúc nghỉ ngơi giảm liên tục dưới 50 bpm hoặc bệnh nhân gặp các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp, thì phải điều chỉnh liều xuống hoặc ngừng điều trị nếu nhịp tim dưới 50 bpm hoặc các triệu chứng của nhịp tim chậm vẫn còn.



Kết hợp với thuốc chẹn kênh canxi
 Chống chỉ định sử dụng đồng thời ivabradine với thuốc chẹn kênh canxi làm giảm nhịp tim như verapamil hoặc diltiazem. Không có vấn đề an toàn nào được nêu ra khi kết hợp ivabradine với nitrat và thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridine như amlodipine. Hiệu quả bổ sung của ivabradine kết hợp với thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridine chưa được thiết lập.

Suy tim mãn tính

Suy tim phải ổn định trước khi xem xét điều trị bằng ivabradine. Ivabradine nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy tim phân loại chức năng NYHA IV do số lượng dữ liệu hạn chế trong dân số này.

Đô thị quy

Đột quỵ:
Việc sử dụng ivabradine không được khuyến cáo ngay sau khi bị đột quỵ vì không có sẵn dữ liệu trong những trường hợp này.

Chức năng thị giác

Chức năng thị giác
 Ivabradine ảnh hưởng đến chức năng võng mạc. Không có bằng chứng về tác dụng độc hại của việc điều trị bằng ivabradine lâu dài trên võng mạc. Việc ngừng điều trị nên được xem xét nếu xảy ra bất kỳ sự suy giảm chức năng thị giác không mong muốn nào. Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị viêm võng mạc sắc tố.

Thân trọng khi sử dụng

Bệnh nhân bị hạ huyết áp

Dữ liệu hạn chế có sẵn ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp nhẹ đến trung bình, và do đó, ivabradine nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này. Ivabradine chống chỉ định ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp nặng (huyết áp <90/50 mmHg).

Rung tâm nhĩ - Rối loạn nhịp tim

Rung tâm nhĩ - Rối loạn nhịp tim
Không có bằng chứng về nguy cơ nhịp tim chậm (quá mức) trở lại nhịp xoang khi bắt đầu chuyển nhịp bằng thuốc ở bệnh nhân được điều trị bằng ivabradine. Tuy nhiên, trong trường hợp không có dữ liệu rộng rãi, nên cân nhắc chuyển nhịp tim bằng DC không khẩn cấp 24 giờ sau liều ivabradine cuối cùng.

Sử dụng cho bệnh nhân có hội chứng QT bẩm sinh hoặc được điều trị bằng các sản phẩm thuốc kéo dài QT

Nên tránh sử dụng ivabradine ở những bệnh nhân có hội chứng QT bẩm sinh hoặc được điều trị bằng các sản phẩm thuốc kéo dài QT. Nếu cần thiết kết hợp, cần theo dõi chặt chẽ tim.

Giảm nhịp tim, do ivabradine, có thể làm trầm trọng thêm tình trạng kéo dài QT, có thể làm phát sinh rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt là xoắn đỉnh.

Bệnh nhân cao huyết áp cần điều chỉnh huyết áp.

Trong thử nghiệm SHIFT, nhiều bệnh nhân bị tăng huyết áp hơn khi điều trị bằng ivabradine (7,1%) so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược (6,1%). Những đợt này xảy ra thường xuyên nhất ngay sau khi điều trị huyết áp được sửa đổi, chỉ là thoáng qua và không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của ivabradine. Khi điều chỉnh điều trị được thực hiện ở bệnh nhân suy tim mãn tính được điều trị bằng ivabradine, huyết áp phải được theo dõi ở một khoảng thời gian thích hợp.

Tá dược vừa đủ

Vì viên nén Ivabradine có chứa lactose, những bệnh nhân có vấn đề di truyền liên quan về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có kế hoạch sinh con

Phụ nữ có kế hoạch sinh con nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị.

Thai kỳ

Không có hoặc số lượng hạn chế về việc sử dụng ivabradine ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Những nghiên cứu này đã cho thấy tác dụng gây độc cho phôi và gây quái thai. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Do đó, ivabradine chống chỉ định trong thai kỳ.

Cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng ivabradine được bài tiết qua sữa. Do đó, ivabradine chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

Những phụ nữ cần điều trị bằng ivabradine nên ngừng cho con bú và chọn cách cho con bú khác.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở nam và nữ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Một nghiên cứu cụ thể để đánh giá ảnh hưởng có thể có của ivabradine đối với hiệu suất lái xe đã được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nơi không có sự thay đổi về hiệu suất lái xe được chứng minh. Tuy nhiên, theo kinh nghiệm sau khi lưu hành, các trường hợp suy giảm khả năng lái xe do các triệu chứng thị giác đã được báo cáo. Ivabradine có thể gây ra hiện tượng phát sáng thoáng qua bao gồm chủ yếu là hiện tượng chói sáng (phosphenes). Cần tính đến khả năng xảy ra các hiện tượng phát sáng như vậy khi lái xe hoặc sử dụng máy móc trong các trường hợp có thể xảy ra sự thay đổi đột ngột về cường độ ánh sáng, đặc biệt là khi lái xe vào ban đêm.

Ivabradine không ảnh hưởng đến khả năng sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác động lực học

Cytochrom P4503A4 (CYP3A4):

- Ivabradine chỉ được chuyển hóa qua CYP3A4 và là chất ức chế rất yếu của cytochrom này. Ivabradine cho thấy không có ảnh hưởng đến chuyển hóa và tới các nồng độ trong huyết tương của các cơ chất khác của CYP3A4 (các chất ức chế nhẹ, trung bình và mạnh). Các chất ức chế và gây cảm ứng CYP3A4 có khả năng tương tác với Ivabradine và có ảnh hưởng tới chuyển hóa và dược động học của Ivabradine ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng. Nghiên cứu tương tác thuốc đã xác định là các chất ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ của Ivabradine trong huyết tương, trong khi các chất gây



cảm ứng lại làm giảm nồng độ Ivabradine. Tăng nồng độ trong huyết tương của Ivabradine có thể liên quan tới nguy cơ chậm nhịp tim quá mức.

Chống chỉ định phối hợp:

Chống chỉ định phối hợp Ivabradine với những chất ức chế mạnh CYP3A4 như thuốc chống nấm nhóm azole (ketoconazole, itraconazole), kháng sinh nhóm macrolide (clarithromycin, erythromycin uống, josamycin, telithromycin), chất ức chế HIV protease (nefinavir, ritonavir) và mefazodone. Các chất ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazole (200 mg, ngày 1 lần) hoặc josamycin (1g, ngày 2 lần) làm tăng nồng độ Ivabradine trong huyết tương lên 7 đến 8 lần.

- Không nên phối hợp với Ivabradine: Các chất ức chế vừa phải CYP3A4. Nghiên cứu tương tác đặc hiệu trên người tình nguyện và trên bệnh nhân cho thấy nếu dùng Ivabradine cùng với diltiazem hoặc verapamil (là các thuốc làm giảm nhịp tim) sẽ làm tăng nồng độ của Ivabradine (tăng diện tích dưới đường cong lên 2-3 lần) và làm chậm thêm nhịp tim là 5 nhịp mỗi phút. Chống chỉ định phối hợp Ivabradine với những thuốc trên.

Thận trọng khi phối hợp thuốc:

- Các chất ức chế vừa phải CYP3A4: Phối hợp Ivabradine với những chất ức chế vừa phải CYP3A4 (ví dụ: fluconazole) có thể tiến hành thận trọng với liều khởi đầu là mỗi lần 2,5 mg, mỗi ngày 2 lần. Chỉ nên phối hợp khi nhịp tim lúc nghỉ là > 60 nhịp một phút, sau đó phải theo dõi sát nhịp tim.
- Nước ép bưởi: Phối hợp uống với nước ép bưởi làm tăng nồng độ Ivabradine lên gấp 2 lần. Vì vậy trong thời kỳ uống Ivabradine, cần hạn chế ăn bưởi.
- Các chất gây cảm ứng CYP3A4: Những chất gây cảm ứng CYP3A4 (ví dụ: rifampicin, các barbiturate, phenytoin, Hypericum perforatum (St. John's Wort)) có thể làm giảm nồng độ và hiệu lực của Ivabradine. Nếu phối hợp với những chất gây cảm ứng CYP3A4, cần điều chỉnh liều Ivabradine. Phối hợp Ivabradine mỗi lần 10 mg, mỗi ngày 2 lần cùng St. John's Wort cho thấy làm giảm một nửa diện tích dưới đường cong của Ivabradine; do đó cần hạn chế dùng St. John's Wort trong thời kỳ uống Ivabradine.

Các phối hợp khác:

- Nghiên cứu về tương tác đặc hiệu cho thấy không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của các thuốc sau đây tới dược động học và dược lực học của Ivabradine: chất ức chế bơm proton (omeprazole, lansoprazole), sildenafil, chất ức chế HMG-CoA-reductase (simvastatin), chất ức chế kênh calci dihydropyridine (amlodipine, lacidipine), digoxin và warfarin. Thêm vào đó, Ivabradine không ảnh hưởng tới dược động học của simvastatin, amlodipine, lacidipine, không ảnh hưởng tới dược động học và dược lực học của digoxin, warfarin và không ảnh hưởng tới dược lực học của aspirin.

Các thử nghiệm lâm sàng chủ chốt ở pha III với các chế phẩm sau đây được dùng không hạn chế, do đó đã phối hợp thường quy với Ivabradine và chưa thấy có vấn đề về độ an toàn: thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi niệu, các nitrat tác dụng ngắn và dài, chất ức chế HMG-CoA-reductase, các fibrat, thuốc ức chế bơm proton, thuốc uống chống tiểu đường, aspirin và các thuốc khác chống tiểu cầu.

Tương tác dược lực học

Không nên phối hợp Ivabradine với

Các chất làm kéo dài đoạn QT:

- Thuốc tim mạch làm kéo dài đoạn QT (ví dụ: quinidine, sotalol, disopyramide, bepridil, ibutilide, amiodazone).
- Thuốc không phải tim mạch làm kéo dài đoạn QT (ví dụ: pimozide, ziprasidone, sertindole, mefloquine, halofantrine, pentanidine, cisapride, erythromycin tĩnh mạch). Tránh phối hợp các thuốc tim mạch và không tim mạch gây kéo dài đoạn QT cùng với Ivabradine vì tình trạng kéo dài đoạn QT có thể trầm trọng hơn do giảm nhịp tim. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ trạng thái tim.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Ivabradine đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng với gần 45.000 người tham gia. Các phản ứng có hại thường gặp nhất với ivabradine, hiện tượng chói sáng (phosphenes) và nhịp tim chậm, phụ thuộc vào liều lượng và liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc.

Bảng danh sách các phản ứng phụ

Các phản ứng có hại sau đây đã được báo cáo trong quá trình thử nghiệm lâm sàng và được xếp hạng theo tần suất sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm ($< 1/10.000$); không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).



Các lớp hệ thống	Tần suất	Dấu hiệu ảnh hưởng
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Không phổ biến	Tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không phổ biến	Tăng acid uric máu
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Nhức đầu, thường trong tháng đầu điều trị
		Chóng mặt, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
	Không phổ biến*	Ngất, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
Rối loạn mắt	Rất phổ biến	Hiện tượng chói sáng (phosphenes)
	Phổ biến	Nhìn mờ
	Không phổ biến*	Cận thị
		Khiếm thị
Rối loạn tai và trong tai	Không phổ biến	Chóng mặt
Rối loạn tim	Phổ biến	Nhịp tim chậm
		Block nhĩ thất (AV) độ 1 (khoảng thời gian PR kéo dài của ECG)
		Ngoại tâm thất
		Rung tâm nhĩ
	Không phổ biến	Tim đập nhanh, ngoại tâm thu trên thất
	Rất hiếm	Block nhĩ thất (AV) độ 2, Block nhĩ thất (AV) độ 3
		Hội chứng nút xoang
Rối loạn mạch máu	Phổ biến	Không kiểm soát được huyết áp
	Không phổ biến*	Hạ huyết áp, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Không phổ biến	Khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Không phổ biến	Buồn nôn
		Táo bón
		Bệnh tiêu chảy
		Đau bụng *
Rối loạn da và mô dưới da	Không phổ biến *	Phù mạch
		Phát ban
	Hiếm	Ban đỏ

		Ngứa
		Mày dầy
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Không phổ biến	Co thắt cơ bắp
Các rối loạn chung và tình trạng cơ địa	Không phổ biến *	Suy nhược, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
	Hiếm*	Mệt mỏi, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
Nghiên cứu	Không phổ biến	Khó chịu, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
		Tăng creatinine trong máu
		Khoảng QT kéo dài ECG

* Tần suất được tính toán từ các thử nghiệm lâm sàng đối với các tác dụng phụ được phát hiện từ báo cáo tự phát.

Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Hiện tượng chói sáng (phosphenes) được báo cáo bởi 14,5% bệnh nhân, được mô tả là độ sáng tăng cường thoáng qua trong một vùng giới hạn của trường thị giác. Chúng thường được kích hoạt bởi sự thay đổi đột ngột về cường độ ánh sáng. Hiện tượng chói sáng (phosphenes) cũng có thể được mô tả như một vầng hào quang, sự phân hủy hình ảnh (hiệu ứng kính nhấp nháy hoặc kính vạn hoa), đèn sáng màu hoặc nhiều hình ảnh (độ bền của võng mạc). Sự khởi phát của hiện tượng chói sáng (phosphenes) thường trong vòng hai tháng đầu điều trị, sau đó chúng có thể xảy ra nhiều lần. Phosphenes thường được báo cáo là có cường độ nhẹ đến trung bình. Tất cả các hiện tượng chói sáng (phosphenes) được giải quyết trong hoặc sau khi điều trị, trong đó phần lớn (77,5%) được giải quyết trong quá trình điều trị. Ít hơn 1% bệnh nhân thay đổi thói quen hàng ngày hoặc ngừng điều trị liên quan đến hiện tượng chói sáng (phosphenes).

Nhịp tim chậm được báo cáo bởi 3,3% bệnh nhân, đặc biệt trong vòng 2 đến 3 tháng đầu tiên bắt đầu điều trị. 0,5% bệnh nhân bị nhịp tim chậm nghiêm trọng dưới hoặc bằng 40 nhịp / phút.

Trong nghiên cứu SIGNIFY, rung nhĩ được quan sát thấy ở 5,3% bệnh nhân dùng ivabradine so với 3,8% ở nhóm dùng giả dược. Trong một phân tích tổng hợp của tất cả các thử nghiệm lâm sàng đối chứng mù đôi giai đoạn II / III với thời gian ít nhất 3 tháng bao gồm hơn 40.000 bệnh nhân, tỷ lệ mắc rung nhĩ là 4,86% ở bệnh nhân được điều trị bằng ivabradine so với 4,08% ở nhóm chứng, tương ứng với tỷ lệ nguy hiểm là 1,26, KTC 95% [1,15-1,39].

Báo cáo các phản ứng phụ nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi cấp phép sản phẩm thuốc là quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/rủi ro của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng phụ nghi ngờ nào qua trang web "www.mhra.gov.uk/yellowcard"

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng

Quá liều có thể dẫn đến nhịp tim chậm nghiêm trọng và kéo dài.

Điều trị

Nhịp tim chậm nghiêm trọng cần được điều trị triệu chứng trong môi trường chuyên biệt. Trong trường hợp nhịp tim chậm với khả năng dung nạp huyết động kém, có thể xem xét điều trị triệu chứng bao gồm các sản phẩm thuốc kích thích beta tim mạch như isoprenaline. Tạo nhịp tim tạm thời có thể được thực hiện nếu cần thiết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Các chế phẩm khác về tim mạch, mã ATC: C01 EB17.

- Ivabradine là chất làm giảm chuyên biệt nhịp tim, do tác động ức chế chọn lọc và đặc hiệu dòng I_f của trung tâm tạo nhịp tim, dòng ion này kiểm soát khử cực tâm nhĩ trong tự phát ở nút xoang và điều hòa nhịp tim. Tác dụng trên tim của thuốc là đặc hiệu với nút xoang mà không ảnh hưởng tới thời gian dẫn truyền trong nhĩ-thất, sự tái cực thất hoặc cơ cơ tim.
- Ivabradine cũng có thể tương tác với dòng điện I_h ở võng mạc, rất giống với dòng I_f ở tim. Dòng I_h này tham gia vào độ phân giải tạm thời của hệ thị giác bằng cách làm giảm đáp ứng của võng mạc với xung ánh sáng chói. Trong các trường hợp bị kích thích (ví dụ thay đổi nhanh chóng độ sáng), việc Ivabradine ức chế một phần dòng I_h khiến cho bệnh nhân có thể gặp hiện tượng chói sáng. Hiện tượng chói sáng (phosphene) được mô tả là tăng chói sáng tạm thời ở một vùng nhất định của thị trường.
- Tính chất dược lực học chủ yếu của Ivabradine ở người là giảm nhịp tim đặc hiệu phụ thuộc vào liều lượng. Phân tích giảm nhịp tim với liều tới 20 mg mỗi lần và uống 2 lần trong ngày đã chỉ rõ có khuynh hướng đạt tới tác dụng bình nguyên cùng với giảm nguy cơ nhịp tim chậm nghiêm trọng dưới 40 nhịp mỗi phút. Với liều khuyến cáo thông thường, nhịp tim giảm khoảng 10 lần một phút lúc nghỉ và trong lúc luyện tập. Điều này làm giảm gánh nặng khi tim hoạt động và giảm nhu cầu oxy cho cơ tim.
- Ivabradine không ảnh hưởng tới dẫn truyền trong tim, tới co bóp tim (không có tác dụng ức chế sự co sợi cơ tim) hoặc sự tái cực của tâm thất.
- Trong các nghiên cứu điện sinh lý lâm sàng, Ivabradine không có tác dụng trên thời gian dẫn truyền nhĩ – thất, không làm biến đổi đoạn QT trên điện tâm đồ.
- Với bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thất trái (phân suất tổng máu của thất trái ở trong khoảng 30% và 45%), Ivabradine không có tác hại nào đối với phân suất tổng máu.
- Hiệu lực chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của Ivabradine 5 mg, Ivabradine 7.5 mg được nghiên cứu trong 5 thử nghiệm mù kép chọn ngẫu nhiên (3 so với giả dược, 1 so với atenolol, 1 so với amlodipin). Những thử nghiệm này bao gồm tổng cộng 4111 bệnh nhân có đau thắt ngực mạn tính ổn định, trong số này có 2617 người uống Ivabradine.
- Ivabradine với liều mỗi lần 5 mg, mỗi ngày 2 lần, có hiệu lực trên các thông số làm gắng sức trong vòng 3-4 tuần điều trị. Hiệu lực được xác định với liều mỗi lần 7,5 mg, ngày 2 lần. Đặc biệt, lợi ích tăng thêm với liều trên 5 mg, mỗi ngày hai lần, được xác định qua nghiên cứu quy chiếu có kiểm soát, so sánh với atenolol: tổng thời gian gắng sức vào cuối liều tăng khoảng 1 phút sau một tháng điều trị với liều mỗi lần 5 mg, ngày 2 lần và được cải thiện thêm khoảng 25 giây sau khi điều trị thêm 3 tháng với liều tăng lên mỗi lần 7,5 mg, ngày 2 lần. Trong nghiên cứu này, các lợi ích chống đau thắt ngực và thiếu máu cục bộ của Ivabradine được xác định trên bệnh nhân 65 tuổi. Hiệu lực của liều 5mg và 7,5 mg mỗi ngày 2 lần là nhất quán qua các nghiên cứu về các thông số gắng sức (tổng thời gian gắng sức, thời gian xuất hiện cơn đau thắt ngực, thời gian làm giảm được 1 mm đoạn ST) và kết hợp với giảm khoảng 70% tần số các cơn đau thắt ngực. Chế độ uống Ivabradine 2 lần mỗi ngày đã cho hiệu lực không thay đổi trong 24 giờ.
- Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, so sánh với giả dược trên 889 bệnh nhân cho thấy Ivabradine khi phối hợp với Atenolol 50mg/ngày cho thấy mang lại hiệu quả cộng thêm trên tất cả các chỉ số của gắng sức ngay cả ở thời điểm hiệu lực của thuốc là thấp nhất (12 giờ sau khi uống).
- Trong một nghiên cứu trên 725 bệnh nhân, chọn ngẫu nhiên và so sánh với giả dược, thấy Ivabradine không có hiệu lực cộng thêm khi phối hợp với amlodipine vào cuối liều (12 giờ sau khi uống thuốc), nhưng có hiệu lực ở mức định liều (3-4 giờ sau khi uống).
- Hiệu lực của Ivabradine được duy trì trong suốt thời gian điều trị 3 hoặc 4 tháng trong các thử nghiệm về hiệu lực. Không có chứng cứ về dung nạp dược lý học (mất hiệu lực) xảy ra trong quá trình điều trị hoặc hiện tượng dội ngược sau khi ngưng thuốc đột ngột. Tác dụng chống đau thắt ngực và thiếu máu cục bộ của Ivabradine đi kèm với tác dụng giảm nhịp tim phụ thuộc liều lượng và giảm rõ rệt về tích số tần số huyết áp (tần số tim x



- huyết áp tâm thu) khi nghỉ ngơi và khi gắng sức. Tác dụng của thuốc này trên huyết áp và sự đề kháng mạch ngoại biên hầu như không thấy và không có ý nghĩa lâm sàng.
- Sự giảm tần số tim kéo dài đã được chứng minh với bệnh nhân dùng Ivabradine trong ít nhất 1 năm (n=713). Không nhận thấy thuốc này có ảnh hưởng tới chuyển hóa glucose và lipid.
 - Hiệu lực của Ivabradine chống đau thắt ngực và thiếu máu cục bộ cũng được xác định trên bệnh nhân tiểu đường (n=457) với các thông số an toàn tương tự khi so sánh với dân số chung.



ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Trong điều kiện sinh lý Ivabradine được phóng thích nhanh khỏi viên nén và tan mạnh trong nước (>10 mg/ml), Ivabradine là đồng phân đối hình S không có chuyển dạng sinh học qua chứng minh in vivo. Chất chuyển hóa N-khử methyl của Ivabradine được xác định là chất có hoạt tính chủ yếu trên người.

Hấp thu và sinh khả dụng: Ivabradine hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn sau khi uống với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khoảng 1 giờ nếu uống thuốc khi đói. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén bao phim là khoảng 40% do vòng chuyển hóa đầu tiên tại ruột và gan. Thức ăn làm chậm hấp thu khoảng 1 giờ, làm tăng nồng độ thuốc trong máu lên 20-30%. Khuyến cáo uống thuốc trong bữa ăn nhằm làm giảm thay đổi trong cá thể về nồng độ thuốc trong máu.

Phân bố: Ivabradine gắn khoảng 70% vào protein huyết tương và thể tích phân bố trong trạng thái ổn định gần 100 lít ở bệnh nhân. Nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống lâu dài liều khuyến cáo (mỗi lần 5 ml, ngày 2 lần) là 22 nanogram/ml (CV=29%). Nồng độ trung bình trong huyết tương là 10 nanogram/ml ở trạng thái ổn định (CV=38%).

Chuyển dạng sinh học: Ivabradine được chuyển hóa mạnh qua gan và ruột, bằng cách oxy hóa qua duy nhất cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Chất chuyển hóa chính có hoạt tính là dẫn xuất N-khử Methyl với nồng độ thuốc trong máu khoảng 40% của hoạt chất Ivabradine ban đầu. Ivabradine có ái lực yếu với CYP3A4, không ức chế hoặc gây cảm ứng rõ rệt CYP3A4, vì vậy không chắc có làm thay đổi chuyển hóa hoặc các nồng độ trong huyết tương của các cơ chất của CYP3A4. Ngược lại các chất ức chế mạnh CYP3A4 và các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 lại có thể tác động rõ rệt tới các nồng độ của Ivabradine trong huyết tương.

Thải trừ: Ivabradine đào thải với thời gian bán thải chính là 2 giờ (70-75% diện tích dưới đường cong) trong huyết tương, còn thời gian bán thải có hiệu lực là 11 giờ. Độ thanh lọc tổng quát là khoảng 400ml/phút và độ thanh lọc qua thận khoảng 70 ml/phút. Đào thải của các chất chuyển hóa qua phân và nước tiểu với lượng tương đương nhau. Khoảng 4% liều uống được thải nguyên vẹn qua nước tiểu.

Tuyến tính/không tuyến tính: Động học của Ivabradine là tuyến tính với liều uống 0,5-24 mg.

Những đối tượng đặc biệt:

- Với người cao tuổi: Không có khác biệt về dược động học (diện tích dưới đường cong và nồng độ đỉnh) khi so sánh giữa bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) hoặc rất cao tuổi (≥ 75 tuổi) với dân số chung.
- Suy thận: Ảnh hưởng của suy thận (độ thanh lọc creatinin = 15-60 ml/phút) tới động học của Ivabradine là tối thiểu, phù hợp với việc độ thanh lọc ở cầu thận tham gia ít (khoảng 20%) tới sự đào thải toàn thể của cả Ivabradine và chất chuyển hóa chính S18992.
- Suy gan: Với bệnh nhân suy gan nhẹ (độ Child - Pugh tới 7), diện tích dưới đường cong của Ivabradine và của chất chuyển hóa chính có hoạt tính cao hơn khoảng 20% so với người có chức năng gan bình thường.
- Không có dữ liệu cho bệnh nhân suy gan nặng.
- Dữ liệu không đủ mạnh để kết luận cho bệnh nhân suy gan vừa.

Liên quan giữa dược động học/dược lực học (PK/PD)

Phân tích về sự liên quan dược động học/dược lực học cho thấy tần số tim giảm gần như tuyến tính khi tăng các nồng độ Ivabradine và S18982 trong huyết tương cho tới liều mỗi lần

15-20 mg, mỗi ngày 2 lần. Với liều cao hơn thì sự giảm tần số tim sẽ không còn tỷ lệ thuận với nồng độ Ivabradine trong huyết tương và có khuynh hướng đạt bình nguyên, nồng độ thuốc trong máu cao của Ivabradine có thể gặp khi phối hợp Ivabradine với những chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể kéo theo giảm tần số tim quá mức, trong khi nguy cơ đó sẽ giảm đi khi phối hợp với chất ức chế vừa phải CYP3A4.



QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 14 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30⁰C.

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Nhà sản xuất

SẢN XUẤT TẠI CYPRUS BỞI

Remedica Ltd

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Cyprus.