

Rx



Viên nén bao phim Ivabradin 5 mg

Viên nén bao phim Ivabradin 7,5 mg

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim BRAVIGO 5 mg chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ivabradin (dưới dạng Ivabradin Hydroclorid) 5 mg.

Thành phần tá dược:

Thành phần thuốc viên: Cellulose vi tinh thể, Lactose monohydrat (50 mg), Croscarmellose natri, Keo khan Silica, Magnesi stearat.

Thành phần bao phim BRAVIGO 5 mg: Opadry trắng 03G280006 chứa: Hypromellose 6cp (E464), Titan đioxit (E171), Macrogol 6000 (E1521), Magnesi stearat (E470b), Glycerol (E422), nước cất*.

(*): Bay hơi trong quá trình sản xuất

Mỗi viên nén bao phim BRAVIGO 7.5 mg chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ivabradin (dưới dạng Ivabradin Hydroclorid) 7,5 mg.

Thành phần tá dược:

Thành phần thuốc viên: Cellulose vi tinh thể, Lactose monohydrat (75 mg), Croscarmellose natri, Keo khan Silica, Magnesi stearat.

Thành phần bao phim BRAVIGO 7.5 mg: Opadry trắng 03G280006 chứa: Hypromellose 6cp (E464), Titan đioxit (E171), Macrogol 6000 (E1521), Magnesi stearat (E470b), Glycerol (E422), nước cất*.

(*): Bay hơi trong quá trình sản xuất

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

BRAVIGO 5 mg: Màu trắng, hình ovan, hai mặt lồi, một mặt có vạch và khắc số "5", mặt còn lại trơn, với chiều dài 8,6 mm, chiều rộng 4,5 mm và dày 3,1 mm.

BRAVIGO 7.5 mg: Màu trắng, hình tròn, hai mặt lồi, một mặt có khắc số "7.5", mặt còn lại trơn, với đường kính 6,3 mm và dày 4,3 mm.



CHỈ ĐỊNH

• Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính

Ivabradin được chỉ định để điều trị triệu chứng đau thắt ngực (bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ) ổn định mạn tính ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh động mạch vành thể nhĩ xoang và nhịp tim bình thường ≥ 70 bpm. Ivabradin được chỉ định:

- cho người trưởng thành không thể dung nạp hoặc bị chống chỉ định sử dụng thuốc chẹn beta
- hoặc phối hợp với thuốc chẹn beta ở bệnh nhân chưa được kiểm soát đầy đủ với liều điều trị của thuốc chẹn beta tối ưu.

• Điều trị suy tim mạn tính

Ivabradin được chỉ định trong suy tim mạn tính phân độ NYHA (phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York) II đến IV kèm theo rối loạn chức năng tâm thu, ở bệnh nhân có nhĩ xoang và nhịp tim là ≥ 75 bpm, kết hợp với liệu pháp chuẩn bao gồm điều trị bằng thuốc chẹn beta hoặc khi điều trị bằng thuốc chẹn beta bị chống chỉ định hay không dung nạp (xem phần *Dược lược học*).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Liều dùng

Thuốc viên nén bao phim Bravigo có hai hàm lượng khác nhau gồm 5 mg và 7,5 mg Ivabradin.

Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính

Khuyến cáo đến sự quyết định bắt đầu hoặc điều chỉnh điều trị đối với các trường hợp đang dùng phương pháp đo nhịp tim nối tiếp, ECG hoặc theo dõi 24 giờ cấp cứu.

Liều khởi đầu của Ivabradin không được vượt quá 5 mg hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân dưới 75 tuổi. Sau 3 đến 4 tuần điều trị, nếu bệnh nhân vẫn còn triệu chứng, nếu liều ban đầu được dung nạp tốt và nếu mức nhịp tim nghỉ vẫn trên 60 bpm, có thể tăng liều đến mức liều cao hơn tiếp theo ở bệnh nhân nhận thêm 2,5 mg hai lần mỗi ngày hoặc 5 mg hai lần mỗi ngày. Liều duy trì không được vượt quá 7,5 mg hai lần mỗi ngày.

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

Ngoài ra, nên ngừng điều trị khi sự đáp ứng triệu chứng bị hạn chế và khi không có tình trạng giảm mức nhịp tim nghỉ liên quan đến lâm sàng trong vòng ba tháng.

Nếu trong quá trình điều trị, tình trạng nhịp tim giảm xuống dưới 50 nhịp mỗi phút (bpm) ở mức nghỉ hoặc bệnh nhân bị các triệu chứng liên quan đến tình trạng nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp, liều phải được điều chỉnh xuống bao gồm liều thấp nhất 2,5 mg hai lần mỗi ngày (một nửa viên 5 mg hai lần mỗi ngày). Sau khi giảm liều, cần phải theo dõi nhịp tim (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*). Phải ngừng điều trị nếu tình trạng nhịp tim vẫn dưới 50 bpm hoặc các triệu chứng nhịp tim chậm vẫn còn mặc dù đã giảm liều.

Điều trị suy tim mạn tính

Điều trị được bắt đầu chỉ ở bệnh nhân suy tim ổn định. Các bác sĩ điều trị nên có kinh nghiệm trong kiểm soát bệnh nhân suy tim mạn tính.

Liều khởi đầu thông thường được đề nghị là 5 mg Ivabradin hai lần mỗi ngày. Sau hai tuần điều trị, có thể tăng liều tới 7,5 mg hai lần mỗi ngày nếu mức nhịp tim nghỉ duy trì trên 60 bpm hoặc giảm liều xuống còn 2,5 mg hai lần mỗi ngày (một nửa viên 5 mg hai lần mỗi ngày) nếu mức nhịp tim nghỉ duy trì dưới 50 bpm hoặc các tình trạng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp. Nếu nhịp tim trong khoảng từ 50 đến 60 bpm, nên duy trì liều 5 mg hai lần mỗi ngày.



Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim giảm liên tục dưới 50 nhịp mỗi phút (bpm) ở mức nghỉ hoặc bệnh nhân mắc các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm, phải điều chỉnh giảm liều xuống liều thấp hơn tiếp theo ở bệnh nhân sử dụng 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 ở mức nghỉ, có thể điều chỉnh tăng liều lên mức liều cao hơn 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 ở dưới 50 bpm hoặc mắc các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm vẫn tiếp diễn (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).

Đối với các nhóm đặc biệt

Đối với người già

Ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên cân nhắc dùng 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 điều chỉnh liều nếu cần.

Đối với bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận và độ thanh thải creatinin trên 15 mL/phút (xem phần *Dược động học*).

Không có dữ liệu đối nghiên cứu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 15 mL/phút. Do đó, cần thận trọng đối với bệnh nhân suy thận sử dụng Ivabradin.

Đối với bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Cần thận trọng khi sử dụng Ivabradin ở bệnh nhân suy gan trung bình. Chống chỉ định sử dụng Ivabradin ở những bệnh nhân bị suy gan nặng, vì chưa có nghiên cứu đối với các bệnh nhân này và tiên lượng tình trạng tăng mạnh độ phơi nhiễm hệ thống (xem phần *Chống chỉ định và Dược động học*).

Đối với trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của Ivabradin để điều trị suy tim mạn tính cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Đã có dữ liệu được trình bày trong phần *Dược lực học* và *Dược động học*, nhưng không có khuyến cáo về liều dùng.

Cách dùng

Đường dùng: Dùng theo đường uống.

Uống thuốc 2 lần/ngày, ví dụ như uống 1 lần vào buổi sáng và 1 lần vào buổi tối khi ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược.
- Mức nhịp tim nghỉ dưới 70 bpm trước khi điều trị.
- Sốc tim.
- Nhồi máu cơ tim cấp.
- Hạ huyết áp nghiêm trọng (< 90/50 mmHg).
- Suy gan nặng.
- Hội chứng nút xoang bệnh lý.
- Tắc nghẽn nút xoang nhĩ.
- Suy tim không ổn định hoặc cấp tính.
- Phụ thuộc máy điều hòa nhịp tim (nhịp tim phụ thuộc riêng bởi máy điều hòa nhịp tim)
- Đau thắt ngực không ổn định
- Block nhĩ thất (AV) cấp độ 3



- Kết hợp với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 mạnh như thuốc chống nấm azol (ketoconazol, itraconazol), kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin mỗi os, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế protease HIV (nelfinavir, ritonavir) và nefazodon (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc và phần Dược động học*).
- Kết hợp với verapamil hoặc diltiazem là những chất ức chế CYP3A4 trung bình có đặc tính làm giảm nhịp tim (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).
- Phụ nữ mang thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng sinh con mà không có sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp (xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các cảnh báo đặc biệt

*Không có hiệu quả về mặt lâm sàng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính có triệu chứng: Ivabradin chỉ được chỉ định điều trị triệu chứng của bệnh đau thắt ngực ổn định mạn tính vì Ivabradin không có đem lại hiệu quả gì đối với tim mạch (ví dụ: nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do tim mạch) (xem phần *Dược lực học*).*

Đo nhịp tim

Nhịp tim có thể dao động đáng kể theo thời gian, các phương pháp đo nhịp tim nối tiếp, ECG hoặc theo dõi 24 giờ cấp cứu nên cần cân nhắc khi xác định nhịp tim lúc nghỉ trước khi bắt đầu điều trị bằng Ivabradin và trong khi bệnh nhân đang điều trị bằng Ivabradin lúc cân nhắc điều chỉnh liều. Điều này cũng áp dụng cho bệnh nhân mắc chứng nhịp tim thấp, trong đặc biệt khi nhịp tim giảm dưới 50 bpm, hoặc sau khi giảm liều (xem phần *Liều dùng và cách sử dụng*).

Rối loạn nhịp tim

Ivabradin không có hiệu quả trong điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn nhịp tim và có khả năng mất hiệu lực khi nhịp tim nhanh xảy ra (ví dụ nhịp tim nhanh từ tâm thất hoặc nhịp tim nhanh từ trên tâm thất). Do đó Ivabradin không được khuyến cáo trong bệnh nhân mắc chứng rung tâm nhĩ hoặc rối loạn nhịp tim khác có tương tác với chức năng nút xoang.

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng Ivabradin, nguy cơ mắc chứng rung tâm nhĩ tăng (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Chứng rung tâm nhĩ phổ biến hơn ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc amiodaron hoặc thuốc chống loạn nhịp nhóm I mạnh. Khuyến cáo thường xuyên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân điều trị bằng Ivabradin xuất hiện của chứng rung tâm nhĩ (duy trì hoặc bộc phát), cũng nên theo dõi ECG nếu có chỉ định lâm sàng (ví dụ: trong trường hợp đau thắt ngực trầm trọng hơn, đánh trống ngực, mạch đập không đều).

Bệnh nhân cần được nhận biết về các dấu hiệu và triệu chứng của chứng rung tâm nhĩ và nên liên hệ với bác sỹ nếu các trường hợp này xảy ra.

Nếu chứng rung tâm nhĩ phát triển trong quá trình điều trị, cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và rủi ro cho việc tiếp tục điều trị bằng Ivabradin.

Bệnh nhân suy tim mạn tính có chậm dẫn truyền trong tâm thất (Block nhánh trái, Block nhánh phải) và rối loạn đồng bộ tâm thất phải được theo dõi chặt chẽ.

Bệnh nhân mắc bệnh block AV cấp độ 2

Ivabradin không được khuyến cáo cho bệnh nhân mắc bệnh block AV cấp độ 2.

Bệnh nhân mắc chứng nhịp tim thấp

Không được bắt đầu Ivabradin cho những bệnh nhân mà trước khi điều trị có nhịp tim nghỉ dưới 70 nhịp mỗi phút (xem phần *Chống chỉ định*).



Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim nghỉ 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, phải điều chỉnh liều xuống hoặc ngừng điều trị nếu nhịp tim dưới 50 bpm hoặc các triệu chứng nhịp tim chậm vẫn còn tiếp diễn (xem phần *Liều dùng và cách sử dụng*).

Kết hợp với thuốc chẹn kênh calci

Sử dụng đồng thời Ivabradin với thuốc chẹn kênh calci làm giảm nhịp tim như verapamil hoặc diltiazem là chống chỉ định (xem phần *Chống chỉ định* và phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Không có vấn đề an toàn nào được nêu ra khi kết hợp Ivabradin với thuốc chẹn kênh nitrat và dihydropyridin như amlodipin. Hiệu quả bổ sung của Ivabradin kết hợp với thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin chưa được thiết lập (xem phần *Dược lực học*).

Suy tim mạn tính

Bệnh suy tim phải ổn định trước khi cân nhắc điều trị bằng Ivabradin. Nên cân trọng sử dụng Ivabradin cho bệnh nhân suy tim với phân độ NYHA IV do số lượng dữ liệu bị hạn chế ở đối tượng bệnh nhân này.

Đột quỵ

Không khuyến cáo sử dụng Ivabradin cho bệnh nhân ngay sau đột quỵ vì không có dữ liệu ở những trường hợp này.

Chức năng thị giác

Ivabradin có ảnh hưởng đến chức năng võng mạc. Không có bằng chứng về tác dụng độc hại khi điều trị bằng Ivabradin lâu dài đối với võng mạc (xem phần *Dược lực học*). Cần xem xét ngừng điều trị nếu có bất kỳ bệnh lý bất ngờ liên quan đến chức năng thị giác xảy ra. Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị viêm võng mạc sắc tố.

Cảnh báo khi sử dụng

Bệnh nhân hạ huyết áp

Đã có dữ liệu hạn chế ở những bệnh nhân hạ huyết áp từ nhẹ đến trung bình và do đó khi sử dụng Ivabradin cho các bệnh nhân này phải thận trọng. Ivabradin chống chỉ định ở những bệnh nhân hạ huyết áp nặng (huyết áp < 90/50 mmHg) (xem phần *Chống chỉ định*).

Rung tâm nhĩ - Rối loạn nhịp tim

Không có bằng chứng về nguy cơ nhịp tim chậm (quá mức) quay về nhịp xoang khi bắt đầu điều trị bằng phương pháp khử rung được lý ở bệnh nhân điều trị bằng Ivabradin. Tuy nhiên, không có dữ liệu phổ biến, chuyển nhịp (DC-cardioversion) không khẩn cấp cần cân nhắc 24 giờ sau liều Ivabradin cuối cùng.

Sử dụng thuốc ở những bệnh nhân mắc hội chứng QT bẩm sinh hoặc điều trị bằng thuốc kéo dài QT

Tránh dùng thuốc Ivabradin cho bệnh nhân mắc hội chứng QT bẩm sinh hoặc điều trị bằng thuốc kéo dài QT (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Nếu trường hợp cần kết hợp điều trị, phải theo dõi tim cẩn thận.

Giảm nhịp tim, do Ivabradin gây ra, có thể làm trầm trọng thêm tình trạng kéo dài QT, có thể làm tăng rối loạn nhịp tim nặng thêm, đặc biệt là *Torsade de pointes*.

Bệnh nhân tăng huyết áp cần điều chỉnh huyết áp

Trong thử nghiệm SHIFT, nhiều bệnh nhân đã trải qua các đợt tăng huyết áp trong khi điều trị bằng Ivabradin (7,1%) so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (6,1%). Những đợt tăng huyết áp này xảy ra thường xuyên nhất ngay là sau khi huyết áp được điều trị điều chỉnh, tạm thời và không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị Ivabradin. Khi điều trị điều chỉnh được thực hiện ở bệnh nhân suy tim mạn tính có điều trị huyết áp với Ivabradin nên được theo dõi tại khoảng thời gian thích hợp (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Tá dược

Bởi vì thuốc viên Ivabradin có chứa lactose, bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp của bệnh không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.



SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng sinh con

Phụ nữ có khả năng sinh con thì nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong suốt quá trình điều trị (xem phần *Chống chỉ định*).

Phụ nữ có thai

Không có hoặc số lượng dữ liệu bị hạn chế ở những phụ nữ đang mang thai mà dùng thuốc Ivabradin.

Đã có các nghiên cứu trên động vật chứng minh có độc tính sinh sản. Những nghiên cứu này cho thấy ảnh hưởng đến phôi thai và gây quái thai (xem phần *Dữ liệu an toàn phi lâm sàng*). Nguy cơ tiềm ẩn cho con người là chưa được xác định. Vì vậy, chống chỉ định dùng thuốc Ivabradin cho bệnh nhân trong khi mang thai (xem phần *Chống chỉ định*).

Phụ nữ cho con bú

Trong nghiên cứu ở động vật, Ivabradin có bài tiết vào trong sữa. Vì vậy, chống chỉ định dùng thuốc Ivabradin cho phụ nữ trong quá trình cho con bú (xem phần *Chống chỉ định*).

Để điều trị bằng Ivabradin, phụ nữ buộc phải ngừng cho con bú, và chọn phương án khác để chăm sóc cho con.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu ở chuột chứng minh là không có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của cả giới tính nam và nữ.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Một nghiên cứu cụ thể để đánh giá khả năng ảnh hưởng của Ivabradin lên khả năng lái xe được thực hiện ở tình nguyện viên khỏe mạnh đã chứng minh là không có sự suy giảm đến khả năng lái xe. Tuy nhiên, khi lưu hành thuốc trên thị trường, có một số trường hợp làm giảm khả năng lái xe do các triệu chứng thị giác. Ivabradin có thể gây ra hiện tượng phát sáng chớp nhoáng bao gồm chủ yếu là đom đóm mắt (phosphenes) (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Cần phải tính đến các tình huống liên quan đến hiện tượng phát sáng như vậy đang khi lái xe hoặc vận hành máy mà xảy ra sự thay đổi cường độ ánh sáng đột ngột, đặc biệt là khi lái xe vào ban đêm.

Mức độ ảnh hưởng của Ivabradin đến khả năng vận hành máy móc là: không ảnh hưởng.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác dược lý

Không khuyến cáo sử dụng thuốc phối hợp với Ivabradin

Các thuốc làm kéo dài QT

- Các sản phẩm thuốc tim mạch làm kéo dài QT (ví dụ: quinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Các sản phẩm thuốc không phải tim mạch làm kéo dài QT (ví dụ: pimoqid, ziprasidon, sertindol, mefloquin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, erythromycin tiêm tĩnh mạch).

Nên tránh sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc tim mạch và không phải tim mạch làm kéo dài QT với Ivabradin vì kéo dài QT có thể gây bệnh trầm trọng hơn do làm giảm nhịp tim. Nếu trường hợp cần điều trị đồng thời thì phải theo dõi tim chặt chẽ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Sử dụng thuốc đồng thời kèm với biện pháp phòng ngừa

Thuốc lợi tiểu làm tan Kali (thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc lợi niệu quai): hạ Kali huyết có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim. Bởi vì Ivabradin có thể gây nhịp tim chậm nên sự kết hợp của hạ Kali huyết và nhịp tim chậm là một yếu tố dẫn đến sự khởi đầu của rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc hội chứng QT kéo dài, cho dù là do bẩm sinh hay do hoặc chất gây ra.



Tương tác dược động học

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin chỉ được chuyển hóa bởi CYP3A4 và nó là chất ức chế rất yếu của cytochrom này. Ivabradin không ảnh hưởng đến sự trao đổi chất và nồng độ trong huyết tương của các cơ chất CYP3A4 khác (chất ức chế nhẹ, trung bình và mạnh). Các chất ức chế và cảm ứng CYP3A4 dễ dàng tương tác với Ivabradin và ảnh hưởng đến chuyển hóa và dược động học của Ivabradin ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng. Các nghiên cứu tương tác thuốc đã xác định rằng các chất ức chế CYP3A4 tăng nồng độ Ivabradin trong huyết tương, trong khi các chất cảm ứng làm giảm nồng độ Ivabradin. Tăng nồng độ Ivabradin trong huyết tương có thể dẫn đến nguy cơ nhịp tim chậm vượt quá mức (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời thuốc

Việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh như thuốc chống nấm azol (thuốc chống nấm azol (ketoconazol, itraconazol), thuốc kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin mỗi os, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế protease HIV (nelfinavir, ritonavir) và nefazodon là chống chỉ định (xem phần *Chống chỉ định*). Các chất ức chế CYP3A4 mạnh ketoconazol (200 mg mỗi ngày một lần) và josamycin (1 g hai lần mỗi ngày) làm tăng nồng độ Ivabradin trong huyết tương phơi nhiễm gấp 7 đến 8 lần.

Các chất ức chế CYP3A4 vừa phải: Các nghiên cứu ở những người tình nguyện và bệnh nhân khỏe mạnh về sự tương tác cụ thể đã cho thấy rằng sự kết hợp của Ivabradin với các thuốc giảm nhịp tim diltiazem hoặc verapamil dẫn đến tăng độ phơi nhiễm Ivabradin (tăng diện tích dưới đường cong (AUC) gấp 2 đến 3 lần) và làm giảm nhịp tim thêm 5 giờ chiều. Việc sử dụng đồng thời Ivabradin với các sản phẩm thuốc này là chống chỉ định (xem phần *Chống chỉ định*).

Không khuyến cáo sử dụng thuốc đồng thời

Nước trái bưởi: độ phơi nhiễm Ivabradin đã tăng gấp 2 lần sau khi dùng chung với nước trái bưởi. Do đó, nên tránh uống nước bưởi khi sử dụng cùng với Ivabradin.

Sử dụng thuốc đồng thời kèm với biện pháp phòng ngừa

Thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải: sử dụng đồng thời Ivabradin với các thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải khác (ví dụ fluconazol) có thể phải cân nhắc cẩn thận ở liều khởi đầu 2,5 mg hai lần mỗi ngày và nếu nhịp tim nghỉ trên 70 bpm, sau đó phải theo dõi nhịp tim.

Các chất gây cảm ứng CYP3A4: Các chất cảm ứng CYP3A4 (ví dụ: rifampicin, barbiturat, phenytoin, Hypericum perforatum [St John's Wort]) có thể làm giảm mức tiếp xúc và hoạt động của Ivabradin. Sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể yêu cầu điều chỉnh liều Ivabradin. Sự kết hợp Ivabradin 10 mg hai lần mỗi ngày với St John's Wort đã chứng minh là làm giảm một nửa AUC của Ivabradin. Nên hạn chế uống St John's Wort trong quá trình điều trị bằng Ivabradin.

Sử dụng thuốc đồng thời khác

Các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể đã cho thấy không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng của các sản phẩm thuốc sau đây đối với dược động học và dược lực học của Ivabradin: thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, thuốc ức chế men khử HMG CoA (simvastatin), thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin (amlodipin, lacidipin), digoxin và warfarin. Ngoài ra, không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng của Ivabradin trên dược động học của simvastatin, amlodipin, lacidipin, trên dược động học và dược lực học của digoxin, warfarin và dược lực học của aspirin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III quan trọng, các sản phẩm thuốc sau đây được phối hợp thường xuyên với Ivabradin mà không có bằng chứng an toàn liên quan: thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng

angiotensin II, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, thuốc chống aldosteron, nitrat tác dụng ngắn và dài, thuốc ức chế men khử HMG CoA, fibrates, thuốc ức chế bơm proton, thuốc trị đái tháo đường uống, aspirin và các thuốc chống tiểu cầu khác.

Bệnh nhi

Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người trưởng thành.



TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thông báo cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Đã có nghiên cứu thử lâm sàng của Ivabradin với gần 45.000 người tham gia.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất với Ivabradin, hiện tượng phát sáng (phosphenes) và nhịp tim chậm, phụ thuộc vào liều và liên quan đến tác dụng dược lý của sản phẩm thuốc.

Bảng dữ liệu của các tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và được trình bày theo thứ tự tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$).

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng không mong muốn
Rối loạn hệ thống máu và hệ bạch huyết	Ít gặp	Bạch cầu ái toan
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Tăng acid uric máu
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Nhức đầu, thường xảy ra trong tháng điều trị đầu tiên Chóng mặt, có thể do chứng nhịp tim chậm
	Ít gặp	Bất tỉnh, có thể do chứng nhịp tim chậm
Rối loạn thị giác	Rất thường gặp	Hiện tượng phát sáng (phosphenes)
	Thường gặp	Tầm nhìn mờ
	Ít gặp	Chứng song thị Khiếm thị
Rối loạn thính giác và mê cung	Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn tim	Thường gặp	Nhịp tim chậm Block AV cấp độ 1 (ECG kéo dài khoảng PQ) Ngoại tâm thu thất Rung tâm nhĩ
	Ít gặp	Đánh trống ngực, ngoại tâm thu trên thất
	Rất hiếm gặp	Block AV cấp độ 2, Block AV cấp độ 3 Hội chứng nút xoang bệnh lý
Rối loạn vận mạch	Thường gặp	Huyết áp không kiểm soát
	Ít gặp	Hạ huyết áp, có thể do chứng nhịp tim chậm
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ít gặp	Khó thở
Rối loạn đường hệ tiêu hóa	Ít gặp	Buồn nôn Táo bón Tiêu chảy



Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng không mong muốn
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp*	Đau bụng
		Phù mạch
		Phát ban
	Hiếm gặp*	Ban đỏ
		Ngứa
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Nổi mề đay
Rối loạn chung và tại chỗ tiêm	Ít gặp*	Chứng chuột rút
		Suy nhược, có thể do chứng nhịp tim chậm
	Hiếm gặp*	Mệt mỏi, có thể do chứng nhịp tim chậm
Khảo sát	Ít gặp	Khó chịu, có thể do chứng nhịp tim chậm
		Tăng creatinine trong máu
		ECG kéo dài khoảng PQ

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

Mô tả các tác dụng phụ đặc biệt

Hiện tượng phát sáng (phosphene) được báo cáo chiếm 14,5% bệnh nhân, được mô tả là ánh sáng tăng chớp nhoáng trong một vùng thị giác giới hạn. Hiện tượng này thường bị kích hoạt bởi sự thay đổi đột ngột cường độ ánh sáng. Đom đóm mắt cũng được mô tả như một vầng sáng chói, phản rã hình ảnh (hiệu ứng chớp lóe hoặc đa sắc ảo biến), ánh sáng đa màu hoặc đa ảnh (độ bền vững mạc). Sự xuất hiện đom đóm mắt thường trong vòng hai tháng đầu điều trị sau đó triệu chứng này có thể xảy ra nhiều lần. Phosphene thường được ghi nhận là có cường độ từ nhẹ đến trung bình. Tất cả các phosphene sẽ khỏi trong hoặc sau khi điều trị, trong đó phần lớn (77,5%) đã hết trong quá trình điều trị. Ít hơn 1% bệnh nhân thay đổi hoặc ngừng điều trị liên là do hiện tượng phosphene.

Nhịp tim chậm đã được báo cáo chiếm 3,3% bệnh nhân, đặc biệt trong vòng 2 đến 3 tháng đầu bắt đầu điều trị. 0,5% bệnh nhân gặp triệu chứng nhịp tim chậm nghiêm trọng dưới hoặc bằng 40 bpm.

Trong nghiên cứu TÍN HIỆU rung tâm nhĩ được quan sát thấy ở 5,3% bệnh nhân dùng Ivabradin so với 3,8% ở nhóm dùng giả dược. Trong một phân tích tổng hợp của tất cả các thử nghiệm lâm sàng kiểm soát mù đôi giai đoạn II/III với thời gian ít nhất 3 tháng bao gồm hơn 40.000 bệnh nhân, tỷ lệ rung tâm nhĩ là 4,86% ở bệnh nhân điều trị bằng Ivabradin so với 4,08% ở nhóm chứng, tương ứng tỷ số rủi ro là 1,26, khoảng tin cậy 95% [1,15-1,39] (CI).

Báo cáo về các nghi ngờ phản ứng bất lợi

Báo cáo nghi ngờ phản ứng bất lợi sau khi ủy quyền sản phẩm thuốc là quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/rủi ro của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ nghi ngờ phản ứng bất lợi thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Quá liều có thể dẫn đến nhịp tim chậm nghiêm trọng và kéo dài (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Cách xử trí

Nhịp tim chậm nghiêm trọng cần phải điều trị triệu chứng tại chuyên khoa. Trong trường hợp nhịp tim chậm mà khả năng dung nạp huyết động học kém thì điều trị triệu chứng bao gồm các thuốc kích thích beta tim mạch tĩnh mạch như isoprenalin. Đặt máy tạo nhịp tim điện tạm thời nếu cần thiết.



DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc tim mạch, chế phẩm tim mạch khác

Mã ATC: C01EB17.

Cơ chế tác dụng

Ivabradin là một chất làm giảm nhịp tim đơn thuần, hoạt động bằng cách ức chế chọn lọc và đặc hiệu của dòng I_f tạo nhịp tim, dòng ion này kiểm soát khử cực tâm trương tự phát ở nút xoang và điều hòa nhịp tim. Các tác dụng trên tim là đặc hiệu với nút xoang mà không ảnh hưởng đến thời gian dẫn truyền trong tâm nhĩ, trong nhĩ thất hoặc trong tâm thất, cũng như sự co bóp của cơ tim hoặc tái cực tâm thất.

Ivabradin cũng có thể tương tác với dòng I_h vắng mặt gần giống với dòng I_f tim. Dòng I_h này tham gia vào độ phân giải tạm thời của hệ thống thị giác, bằng cách làm giảm đáp ứng vắng mặt với các xung ánh sáng. Trong các trường hợp kích thích (ví dụ: sự thay đổi nhanh chóng về độ sáng), sự ức chế một phần I_h do Ivabradin làm cơ sở cho các hiện tượng phát sáng mà bệnh nhân đôi khi gặp phải. Hiện tượng phát sáng (phosphenes) được mô tả là ánh sáng tăng chớp nhoáng trong một vùng thị giác giới hạn (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Tác dụng dược lực học

Tính chất dược lực học chủ yếu của Ivabradin ở người là giảm nhịp tim đặc hiệu liều phụ thuộc. Phân tích giảm nhịp tim với liều lên tới 20 mg x 2 lần/ngày cho thấy xu hướng đạt tới tác dụng cao nhất cùng với giảm nguy cơ nhịp tim chậm nghiêm trọng dưới 40 bpm (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Ở liều khuyến cáo thông thường, giảm nhịp tim là khoảng 10 bpm khi nghỉ ngơi và trong khi luyện tập. Điều này dẫn đến việc giảm gánh nặng cho tim hoạt động và giảm nhu cầu tiêu thụ oxy cho cơ tim. Ivabradin không ảnh hưởng đến dẫn truyền trong tim, co bóp (không có tác dụng ức chế sự co sợi cơ tim) hoặc tái cực tâm thất:

- trong các nghiên cứu điện sinh lý lâm sàng, Ivabradin không có tác dụng đối với thời gian dẫn truyền nhĩ thất hoặc tâm thất hoặc khoảng thời gian điều chỉnh QT;
- ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thất trái (phân suất tổng máu thất trái (LVEF) trong khoảng từ 30 đến 45%), Ivabradin không có bất kỳ ảnh hưởng xấu nào đến LVEF.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Hiệu quả đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của Ivabradin đã được nghiên cứu trong 5 thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi (3 thử nghiệm so với giả dược, và 1 thử nghiệm so với atenolol và 1 thử nghiệm so amlodipin). Những thử nghiệm này có tổng cộng 4.111 bệnh nhân bị đau thắt ngực ổn định mãn tính, trong đó 2.617 người dùng Ivabradin.

Dùng 5 mg Ivabradin hai lần mỗi ngày được chứng minh là có hiệu quả trên các thông số kiểm tra tập thể dục trong vòng 3 đến 4 tuần điều trị. Hiệu quả được xác định với hàm lượng 7,5 mg Ivabradin hai lần mỗi ngày. Đặc biệt, lợi ích tăng thêm với liều trên 5 mg hai lần mỗi ngày đã được thiết lập trong một nghiên cứu có đối chứng so với atenolol: tổng thời gian tập thể dục ở cuối liệu tăng khoảng 1 phút sau một tháng điều trị với 5 mg hai lần mỗi ngày và được cải thiện thêm gần 25 giây sau khi điều trị thêm 3 tháng với liều tăng lên đến 7,5 mg hai lần mỗi ngày. Trong nghiên cứu này, các lợi ích chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của Ivabradin đã được xác định ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Hiệu quả của liều 5 mg và 7,5 mg hai lần mỗi ngày là nhất quán qua các nghiên cứu về các thông số kiểm tra tập thể dục (tổng thời gian tập thể dục, thời gian mức đau thắt ngực giới hạn, thời gian khởi phát đau thắt ngực và thời gian trầm cảm phân đoạn 1 mm) và có liên quan đến việc giảm khoảng 70% trong tỷ lệ đau thắt ngực. Chế độ dùng thuốc Ivabradin hai lần mỗi ngày cho hiệu quả đồng đều hơn 24 giờ.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược 889 bệnh nhân, Ivabradin khi phối hợp với liều tối đa atenolol 50 mg mỗi ngày một lần cho thấy hiệu quả bổ sung trên tất cả các thông số ETT ngay cả ở thời điểm hiệu lực của thuốc là thấp nhất (12 giờ sau khi uống).



Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược 725 bệnh nhân, Ivabradin không cho thấy hiệu quả bổ sung khi phối hợp với liều uống tối đa amlodipin 10 mg mỗi ngày ở mức hiệu lực thấp nhất của thuốc (12 giờ sau khi uống) trong khi hiệu quả bổ sung được thể hiện ở mức cao nhất (3-4 giờ sau khi uống).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược 1277 bệnh nhân, Ivabradin đã chứng minh hiệu quả bổ sung có ý nghĩa thống kê về mặt đáp ứng điều trị (được định nghĩa là giảm ít nhất 3 cơn đau thắt ngực mỗi tuần và / hoặc tăng thời gian trầm cảm đến 1 mm ST ít nhất 60 giây trong máy chạy bộ ETT) khi phối hợp với liều tối đa amlodipin 5 mg mỗi ngày một lần hoặc nifedipin GITS 30 mg mỗi ngày một lần tại mức hiệu lực thấp nhất của thuốc (12 giờ sau khi uống Ivabradin) trong thời gian điều trị 6 tuần (OR = 1,3, CI 95% [1,0 -1,7]; p = 0,012). Không cho thấy hiệu quả bổ sung Ivabradin ở chỉ tiêu phụ của các thông số ETT tại mức hiệu lực thấp nhất của thuốc trong khi hiệu quả bổ sung được thể hiện ở mức cao nhất (3-4 giờ sau khi uống Ivabradin).

Hiệu quả của Ivabradin được duy trì hoàn toàn trong suốt thời gian điều trị 3 hoặc 4 tháng trong các thử nghiệm hiệu quả. Không có bằng chứng về dung nạp dược lý (mất hiệu quả) xảy ra trong quá trình điều trị cũng như không có hiện tượng dội ngược sau khi ngừng điều trị đột ngột. Các tác dụng chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của Ivabradin đi kèm với tác dụng giảm nhịp tim phụ thuộc liều và tăng rõ rệt với sản phẩm huyết áp (nhịp tim x huyết áp tâm thu) khi nghỉ ngơi và trong khi hoạt động thể dục. Các tác động lên huyết áp và đề kháng mạch ngoại biên hầu như không thấy và không có ý nghĩa lâm sàng.

Giảm nhịp tim kéo dài đã được chứng minh ở những bệnh nhân điều trị bằng Ivabradin trong ít nhất một năm (n = 713). Không nhận thấy thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose hoặc lipid.

Hiệu lực của Ivabradin chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ được xác định đối với bệnh nhân tiểu đường (n = 457) với độ an toàn tương tự khi so với dân số nói chung.

Kết quả nghiên cứu mở rộng, BEAUTIFUL, đã thực hiện trên 10917 bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành và rối loạn chức năng tâm thất trái (LVEF < 40%) có liệu pháp cơ bản tối ưu nhất với 86,9% bệnh nhân dùng thuốc chẹn beta. Tiêu chí hiệu quả chủ yếu là tổng hợp tử vong do tim mạch, nhập viện do nhồi máu cơ tim (MI) cấp tính hoặc nhập viện do khởi phát suy tim mới hoặc trở nên trầm trọng hơn. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ kết quả tổng hợp chính trong nhóm Ivabradin so với nhóm giả dược (tỷ số nguy cơ Ivabradin/giả dược 1,00, p = 0,945).

Trong một nghiên cứu sau đó có phân nhóm bệnh nhân mắc chứng đau thắt ngực với thử nghiệm ngẫu nhiên (n = 1507), không có dấu hiệu an toàn đã được xác định liên quan đến tử vong do tim mạch, nhập viện do MI cấp tính hoặc suy tim (Ivabradin 12,0% so với nhóm giả dược 15,5%, p = 0,05%).

Kết quả nghiên cứu mở rộng, SIGNIFY, đã thực hiện trên 19102 bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành và không mắc bệnh suy tim về mặt lâm sàng (LVEF > 40%), có liệu pháp cơ bản tối ưu nhất. Thực hiện theo liệu trình điều trị được xem là quan trọng hơn liều dùng (liều khởi đầu 7,5 mg hai lần một ngày (5 mg hai lần một ngày, nếu tuổi ≥ 75 tuổi) và điều chỉnh liều lên 10 mg hai lần một ngày). Tiêu chí hiệu quả chủ yếu là tổng hợp tử vong do tim mạch hoặc MI không gây tử vong. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ của chỉ tiêu phối hợp chính (PCE) trong nhóm Ivabradin so với nhóm giả dược (tỷ số nguy cơ Ivabradin/giả dược 1,08, p = 0,197). Chứng nhịp tim chậm được báo cáo chiếm 17,9% bệnh nhân trong nhóm Ivabradin (2,1% trong nhóm giả dược). Verapamil, diltiazem hoặc các chất ức chế CYP 3A4 mạnh đã được ghi nhận khoảng 7,1% bệnh nhân trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

Sự gia tăng nhẹ có ý nghĩa thống kê trong PCE đã được quan sát thấy ở một phân nhóm bệnh nhân đã được chỉ định trước đang mắc bệnh đau thắt ngực trong nhóm CCS II hoặc cao hơn ở mức cơ bản (n = 12049) (tỷ lệ hàng năm 3,4% so với 2,9%, tỷ số nguy cơ Ivabradin/giả dược 1,18, p = 0,008), nhưng không có trong phân nhóm của bệnh nhân đau thắt ngực chung trong nhóm CCS ≥ I (n = 14286) (tỷ số nguy cơ Ivabradin/giả dược 1.11, p = 0.110).

Trong nghiên cứu, áp dụng liều cao hơn liều đề nghị đã không thể giải trình các kết quả này một cách đầy đủ.



Nghiên cứu SHIFT là một thử nghiệm đa trung tâm, tầm cỡ quốc tế, kết quả kiểm soát giả được mù đôi ngẫu nhiên, được thực hiện trên 6505 bệnh nhân trưởng thành có CHF mạn tính ổn định (trong ≥ 4 tuần), phân độ NYHA II đến IV, với phân suất tổng máu thất trái giảm ($LVEF \leq 35\%$) và nhịp tim nghỉ ≥ 70 bpm.

Bệnh nhân được chăm sóc chuẩn mực bao gồm thuốc chẹn beta (89%), thuốc ức chế ACE và / hoặc thuốc đối kháng angiotensin II (91%), thuốc lợi tiểu (83%), và các chất chống aldosteron (60%). Trong nhóm Ivabradin, 67% bệnh nhân được điều trị với 7,5 mg hai lần một ngày. Thời gian theo dõi trung bình là 22,9 tháng. Điều trị bằng Ivabradin kết hợp với giảm nhịp tim trung bình 15 bpm so với giá trị cơ bản là 80 bpm. Sự khác biệt về nhịp tim giữa nhóm Ivabradin và nhóm giả được là 10,8 bpm sau 28 ngày, 9,1 bpm sau 12 tháng và 8,3 bpm sau 24 tháng.

Nghiên cứu đã chứng minh giảm nguy cơ đáng kể về mặt lâm sàng và thống kê là 18% ở tỉ lệ của chỉ tiêu phối hợp chính của tử vong do tim mạch (CV) và nhập viện do suy tim (HF) trầm trọng hơn (tỷ số rủi ro: 0,82, CI 95% [0,75; 0,90] - $p < 0,0001$) trong vòng 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị. Mức giảm nguy cơ tuyệt đối là 4,2%. Các kết quả chỉ tiêu chính bị ảnh hưởng chủ yếu bởi các chỉ tiêu suy tim, nhập viện do suy tim trầm trọng hơn (mức giảm nguy cơ tuyệt đối khoảng 4,7%) và tử vong do suy tim (mức giảm nguy cơ tuyệt đối khoảng 1,1%).

Hiệu quả điều trị trên chỉ tiêu phối hợp chính, các chỉ tiêu thành phần và chỉ tiêu phụ

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Giả được (N=3264) n (%)	Tỷ số rủi ro [CI 95%]	Giá trị - p
Chỉ tiêu phối hợp chính	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Các thành phần phối hợp:				
- Tử vong do CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Nhập viện do HF trầm trọng	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Các chỉ tiêu phụ khác				
- Tất cả các nguyên nhân tử vong	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Tử vong do HF	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Nhập viện do bất kỳ các nguyên nhân	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Nhập viện do nguyên nhân CV	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Mức giảm chỉ tiêu chính đã quan sát luôn luôn không phân biệt giới tính, phân độ NYHA, nguyên nhân suy tim do thiếu máu cục bộ hoặc không thiếu máu cục bộ và tiền sử bệnh tiểu đường hoặc tăng huyết áp.

Trong phân nhóm bệnh nhân có $HR \geq 75$ bpm ($n = 4150$), mức giảm lớn hơn được ghi nhận ở chỉ tiêu phối hợp chính là 24% (tỷ số rủi ro: 0,76, CI 95% [0,68; 0,85] - $p < 0,0001$) và cho các chỉ tiêu phụ khác, bao gồm tất cả nguyên nhân tử vong (tỷ số rủi ro: 0,83, CI 95% [0,72; 0,96] - $p = 0,0109$) và tử vong do CV (tỷ số rủi ro: 0,83, CI 95% [0,71; 0,97] - $p = 0,0166$). Trong phân nhóm bệnh nhân này, độ an toàn của Ivabradin phù hợp với một trong tổng thể dân số.

Hiệu quả thấy rõ ở chỉ tiêu phối hợp chính trong nhóm bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn beta (tỷ số rủi ro: 0,85, CI 95% [0,76; 0,94]). Trong phân nhóm bệnh nhân có $HR \geq 75$ bpm và với liều thuốc chẹn beta được đề nghị, không có ích lợi về mặt ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận ở chỉ tiêu phối hợp chính (tỷ số rủi ro: 0,97, CI 95% [0,74; 1,28]) và ở các chỉ tiêu phụ khác, bao gồm nhập viện do suy tim trầm trọng hơn (tỷ số rủi ro: 0,79, CI 95% [0,56; 1,10]) hoặc tử vong do suy tim (tỷ số rủi ro: 0,69, CI 95% [0,31; 1,53]).

Có một sự cải thiện đáng kể trong phân độ NYHA ở giá trị được ghi nhận cuối cùng, 887 (28%) bệnh nhân dùng Ivabradin được cải thiện so với 776 (24%) bệnh nhân dùng giả được ($p = 0,001$).

Trong một nghiên cứu đối chứng giả được ngẫu nhiên 97 bệnh nhân, dữ liệu được thu nhận trong các nghiên cứu nhân khoa cụ thể, nhằm mục đích ghi nhận chức năng của hệ thống tế bào hình nón và que và con đường thị giác



tăng dần (ví dụ như điện não đồ, trường thị giác tĩnh và động, thị lực màu, thị giác), ở những bệnh nhân điều trị bằng Ivabradin do chứng đau thắt ngực ổn định mãn tính trong 3 năm, không thấy có độc tính võng mạc.

Bệnh nhi

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược được thực hiện ở 116 bệnh nhi (17 bệnh nhi [6-12] tháng tuổi, 36 bệnh nhi [1-3] tuổi và 63 bệnh nhi [3-18] tuổi) với CHF và bệnh cơ tim giãn (DCM) ở mức điều trị tối ưu. 74 nhận điều trị với Ivabradin (tỷ lệ 2:1).

Liều khởi đầu là 0,02 mg/kg cho nhóm độ tuổi [6-12] tháng, 0,05 mg/kg cho nhóm độ tuổi [1-3] tuổi và [3-18] tuổi <40 kg trọng lượng cơ thể, và 2,5 mg cho nhóm độ tuổi [3-18] tuổi và ≥ 40 kg trọng lượng cơ thể. Liều điều chỉnh tùy thuộc vào đáp ứng điều trị với liều tối đa cho các nhóm lần lượt là 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg và 15 mg. Trong nghiên cứu này, Ivabradin được dùng theo đường uống dưới dạng bào chế dung dịch hoặc viên hai lần mỗi ngày. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt dược động học giữa 2 dạng bào chế thuốc trong một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên hai giai đoạn nhãn mở trên 24 tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh.

Giảm 20% nhịp tim, không có nhịp tim chậm, đạt khoảng 69,9% bệnh nhân trong nhóm điều trị với Ivabradin so với 12,2% ở nhóm giả dược trong thời gian điều chỉnh từ 2 đến 8 tuần (Tỷ số chênh: E = 17,24, CI 95% [5,91 ; 50,30]).

Liều Ivabradin trung bình cho phép đạt được 20% HRR là $0,13 \pm 0,04$ mg/kg, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg và $4,1 \pm 2,2$ mg cho nhóm độ tuổi tương ứng là [1-3] tuổi, [3-18] tuổi và <40 kg trọng lượng cơ thể và [3-18] tuổi và ≥ 40 kg trọng lượng cơ thể.

LVEF trung bình tăng từ 31,8% lên 45,3% tại M012 ở nhóm Ivabradin so với 35,4% lên 42,3% ở nhóm giả dược.

Có sự tiến triển đối với phân độ NYHA khoảng 37,7% bệnh nhân dùng Ivabradin so với 25,0% ở nhóm giả dược. Những tiến triển này không có ý nghĩa thống kê.

Độ an toàn, trong hơn một năm, tương tự như mô tả ở bệnh nhân CHF trưởng thành.

Hiệu quả dài hạn của Ivabradin đối với sự tăng trưởng, dậy thì và phát triển chung cũng như hiệu quả dài hạn của việc điều trị bằng Ivabradin trong thời thơ ấu để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch chưa được nghiên cứu.

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã từ bỏ quy định gửi kết quả nghiên cứu với sản phẩm thuốc tham chiếu có chứa Ivabradin trong tất cả các nhóm bệnh nhi để điều trị đau thắt ngực.

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã từ bỏ quy định gửi kết quả nghiên cứu với sản phẩm thuốc tham chiếu có chứa Ivabradin ở trẻ em từ 0 đến dưới 6 tháng tuổi để điều trị suy tim mạn tính.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Trong điều kiện sinh lý, Ivabradin nhanh chóng tách ra khỏi thuốc viên và hòa tan hoàn toàn trong nước (> 10 mg/mL). Ivabradin là đồng phân đối hình S không có chuyển dạng sinh học được chứng minh qua *in vivo*. Dẫn xuất N-khử methyl của Ivabradin đã được xác định là chất có hoạt tính chủ yếu trên người.

Hấp thụ và sinh khả dụng

Ivabradin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống và đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 1 giờ uống thuốc khi đói. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén bao phim là khoảng 40%, do vòng chuyển hóa đầu tiên trong ruột và gan.

Thực phẩm làm chậm hấp thu khoảng 1 giờ và tăng độ phơi nhiễm thuốc trong huyết tương khoảng từ 20 đến 30%. Khuyến cáo uống thuốc trong bữa ăn để giảm sự thay đổi trong từng cá thể về độ phơi nhiễm của thuốc (xem phần Liều dùng và cách sử dụng).



Phân phối

Ivabradin liên kết với protein huyết tương khoảng 70% và thể tích phân phối trong trạng thái ổn định gần 100 L ở bệnh nhân. Nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống liều duy nhất 5 mg, 2 lần/ngày là 22 ng/mL (CV = 29%). Nồng độ trung bình trong huyết tương là 10 ng/mL (CV = 38%) ở trạng thái ổn định.

Chuyển hóa sinh học

Ivabradin được chuyển hóa mạnh qua gan và ruột, bằng cách oxy hóa duy nhất qua cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Chất chuyển hóa hoạt hóa chính là dẫn xuất N-khử methyl (S 18982) với độ phơi nhiễm khoảng 40% so với hoạt chất Ivabradin ban đầu. Sự chuyển hóa của chất chuyển hóa hoạt hóa này cũng liên quan đến CYP3A4. Ivabradin có ái lực yếu với CYP3A4, không có cảm ứng hay ức chế CYP3A4 liên quan về mặt lâm sàng và do đó không có khả năng thay đổi chuyển hóa hoặc nồng độ trong huyết tương của cơ chất CYP3A4. Ngược lại, các chất ức chế và chất gây cảm ứng mạnh có thể tác động rõ rệt đến nồng độ Ivabradin trong huyết tương (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Thải trừ

Ivabradin bị đào thải với thời gian bán thải chính là 2 giờ (70-75% AUC) trong huyết tương và thời gian bán thải có hiệu lực là 11 giờ. Độ thanh thải tổng quát là khoảng 400 mL/phút và độ thanh thải qua thận khoảng 70 mL/phút. Bài tiết 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.

Độ tuyến tính / phi tuyến tính

Động học của Ivabradin là tuyến tính với liều uống 0,5-24 mg.

Các đối tượng đặc biệt khác

Người già

Không có sự khác biệt về dược động học (AUC và C_{max}) khi so sánh giữa bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) và rất cao tuổi (≥ 75 tuổi) với dân số chung.

Suy thận

Ảnh hưởng của suy thận (độ thanh thải creatinin từ 15 đến 60 mL/phút) tới dược động học của Ivabradin là tối thiểu, phù hợp với độ thanh thải thận thấp (khoảng 20%) tới sự đào thải tổng thể cả Ivabradin và chất chuyển hóa chính S 18982 (xem phần *Liều dùng và cách sử dụng*).

Suy gan

Đối với bệnh nhân bị suy gan nhẹ (mức Child-Pugh lên đến 7) AUC không ràng buộc của Ivabradin và chất chuyển hóa hoạt hóa chính cao hơn khoảng 20% so với những người có chức năng gan bình thường. Không đủ dữ liệu đưa ra kết luận đối với bệnh nhân suy gan trung bình. Không có dữ liệu đối với bệnh nhân bị suy gan nặng (xem phần *Liều dùng và cách sử dụng và phần Chống chỉ định*).

Trẻ em

Dược động học của Ivabradin đối ở bệnh nhân suy tim mạn tính trẻ em từ 6 tháng tuổi đến dưới 18 tuổi tương tự như dược động học đã được mô tả ở người trưởng thành khi liệu trình điều chỉnh dựa trên độ tuổi và cân nặng.

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

Phân tích mối liên quan PK/PD cho thấy nhịp tim giảm gần như tuyến tính khi tăng nồng độ Ivabradin và S 18982 trong huyết tương tới liều 15-20 mg hai lần mỗi ngày. Với liều cao hơn thì sự giảm nhịp tim không còn tỷ lệ thuận với nồng độ của Ivabradin trong huyết tương và có xu hướng đạt mức ổn định cao nhất. Độ phơi nhiễm cao của Ivabradin có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời Ivabradin với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh có thể kéo theo giảm mức nhịp tim quá mức, trong khi nguy cơ này giảm khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải (xem phần *Chống chỉ định*, phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Liên quan giữa PK/PD



của Ivabradin ở bệnh nhân suy tim mạn tính trẻ em từ 6 tháng tuổi đến dưới 18 tuổi tương tự như mối liên hệ PK/PD được mô tả ở người trưởng thành.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt trên người dựa trên các nghiên cứu chuẩn về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, nhiễm độc gen, khả năng gây ung thư. Các nghiên cứu độc tính sinh sản cho thấy không có ảnh hưởng của Ivabradin đối với khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái. Khi động vật mang thai có điều trị trong thời kỳ tạo cơ quan của thai với mức phơi nhiễm gần với liều điều trị, cho thấy tỷ lệ thai bị dị tật tim ở chuột cao hơn và một số ít tỷ lệ thai bị dị tật thiếu ngón chân ở thỏ.

Ở chó, dùng Ivabradin (liều 2, 7 hoặc 24 mg/kg/ngày) trong một năm, thấy thay đổi có thể phục hồi về chức năng giác mạc, nhưng không kèm theo bất kỳ hủy hoại nào đối với cấu trúc mắt. Những dữ liệu này phù hợp với tác dụng dược lý của Ivabradin liên quan tới tương tác với dòng I_h với hoạt hóa tăng phân cực trong võng mạc, mà có sự tương đồng rộng với dòng điện I_h ở trung tâm điều hòa nhịp tim.

Các nghiên cứu về liều lặp lại dài hạn và độc tính gây ung thư khác cho thấy không có thay đổi rõ ràng về mặt lâm sàng.

Đánh giá rủi ro môi trường (ERA)

Đánh giá rủi ro môi trường của Ivabradin đã được thực hiện theo hướng dẫn của Châu Âu về ERA.

Kết quả của những đánh giá này giúp đánh giá sự rủi ro môi trường của Ivabradin và Ivabradin không gây ra mối đe dọa cho môi trường.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

BRAVIGO: Hộp chứa 4 vỉ x 14 viên nén bao phim.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

GENEPHARM S.A.

Địa chỉ: 18th Km Marathonos Ave, Pallini Attiki, 15351, Greece (Hy Lạp).