

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



DAFECOTE

DAFECOTE 5 – Viên nén bao phim

DAFECOTE 7,5 – Viên nén bao phim

1. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

2. Thành phần công thức (cho 1 viên nén bao phim)

2.1 Thành phần công thức thuốc Dafecote 5:

Thành phần được chất:

Ivabradin5,0 mg.

(dùng dưới dạng ivabradin hydroclorid.....5,390mg)

Thành phần tá dược:

Glucidex IT 12, lactose monohydrat, tinh bột ngô, colloidal silicon dioxide, magnesi stearat, opadry ABM II white, oxyt sắt vàng, oxyt sắt đỏ..... vừa đủ 1 viên nén bao phim.

2.2 Thành phần công thức thuốc Dafecote 7,5:

Thành phần được chất:

Ivabradin7,5 mg.

(dùng dưới dạng ivabradin hydroclorid.....8,085mg)

Thành phần tá dược:

Glucidex IT 12, lactose monohydrat, tinh bột ngô, colloidal silicon dioxide, magnesi stearat, opadry ABM II white, oxyt sắt vàng, oxyt sắt đỏ..... vừa đủ 1 viên nén bao phim.

3. Dạng bào chế:

3.1 Dafecote 5: Viên nén dài bao phim, màu cam, một mặt có khắc 1 vạch ngang ở giữa, 1 mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3.2 Dafecote 7,5: Viên nén dài bao phim, màu vàng, một mặt có khắc 1 vạch ngang ở giữa, 1 mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn

4. Chỉ định:

Thuốc chỉ được dùng cho người lớn.

Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mãn tính

Ivabradin được chỉ định để điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính ở bệnh nhân mạch vành với nhịp xoang và nhịp tim bình thường ≥ 70 bpm. Ivabradin được chỉ định



- Bệnh nhân không có khả năng dung nạp hoặc không thể sử dụng các thuốc chẹn beta.
- Hoặc phối hợp với các thuốc chẹn beta khi tình trạng bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng thuốc chẹn beta.

Điều trị suy tim mạn tính:

Ivabradin được chỉ định trong suy tim mạn tính (nhóm NYHA II đến IV) bị rối loạn chức năng tâm thu, ở bệnh nhân có nhịp xoang và nhịp tim là ≥ 75 bpm. Thuốc được sử dụng phối hợp với liệu pháp chuẩn gồm liệu pháp chẹn beta hoặc khi bệnh nhân chống chỉ định hoặc không dung nạp thuốc chẹn beta.

5. Cách dùng, liều dùng:

Luôn uống thuốc theo đúng chỉ định của bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn. Hỏi lại bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn nếu bạn không chắc chắn bất cứ điều gì.

Cách dùng

- Ivabradin nên được dùng cùng bữa ăn.
- Luôn uống thuốc đúng như bác sĩ đã dặn. Nên uống thuốc cùng vào một thời điểm trong ngày

Liều dùng

** Người lớn:*

Bệnh nhân đau thắt ngực ổn định:

Liều khởi đầu không được vượt quá ivabradin 5 mg x 2 lần/ngày, một lần buổi sáng và một lần vào buổi tối. 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 khi nghỉ ngơi vẫn trên 60 bpm, có thể tăng liều tới liều cao hơn tiếp theo ở bệnh nhân dùng 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. Liều duy trì không nên vượt quá 7,5 mg x 2 lần/ngày.

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

Ngoài ra, nên ngừng điều trị nếu chỉ có đáp ứng triệu chứng có giới hạn và khi không có các dấu hiệu lâm sàng rõ ràng về việc giảm nhịp tim khi nghỉ ngơi trong vòng ba tháng.

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim khi nghỉ ngơi giảm xuống dưới 50 nhịp mỗi phút (bpm) xảy ra dai dẳng hoặc bệnh nhân gặp các triệu chứng liên quan đến 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 theo dõi nhịp tim. Phải ngừng điều trị nếu nhịp tim vẫn dưới 50 bpm hoặc các triệu chứng nhịp tim chậm vẫn tồn tại mặc dù đã giảm liều.

Bệnh nhân suy tim mạn tính:

Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo: 5 mg ivabradin x 2 lần/ngày. Sau hai tuần điều trị, có thể tăng liều tới 7,5 mg hai lần mỗi ngày nếu nhịp tim nghỉ ngơi vẫn trên 60 bpm hoặc giảm

xuống 2,5 mg hai lần mỗi ngày (một nửa viên 5 mg hai lần mỗi ngày) nếu nhịp tim nghỉ ngơi dai dẳng mức dưới 50 bpm hoặc trong trường hợp các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp. Nếu nhịp tim nằm trong khoảng từ 50 đến 60 bpm, nên duy trì liều 5 mg hai lần mỗi ngày.

Người cao tuổi

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 tăng liều 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 có sẵn ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút. Do đó Ivabradin nên được sử dụng để phòng ngừa trong trường hợp này.

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 vừa. Ivabradin chống chỉ định sử dụng ở những bệnh nhân bị suy gan nặng, vì nó chưa được nghiên cứu trong trường hợp này và dự kiến làm tăng mạnh độ phơi nhiễm ở hệ thống.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của ivabradin trong điều trị suy tim mạn tính ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

6. Chống chỉ định:

- Quá mẫn cảm với ivabradin hay với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Nhịp tim khi nghỉ ngơi trước khi điều trị dưới 70 nhịp/phút.
- Sốc tim.
- Nhồi máu cơ tim cấp tính.
- Hạ huyết áp nặng (< 90/50 mmHg).
- Suy gan nặng.
- Hội chứng xoang.
- Sốc nút nhĩ xoang.
- Suy tim cấp tính hoặc không ổn định.
- Bệnh nhân phụ thuộc máy tạo nhịp.
- Đau thắt ngực không ổn định.
- Block nhĩ thất độ 2 và độ 3.
- Phối hợp với các thuốc ức chế mạnh cytochrom P450 3A4 như những thuốc kháng nấm azole (ketoconazol, itraconazol), kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin, erythromycin, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế HIV protease (nelfinavir, ritonavir) và nefazodon.

- Phối hợp với verapamil hay diltiazem là những thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải có tác dụng làm giảm nhịp tim.
- Phụ nữ cho con bú, phụ nữ có thai, phụ nữ có khả năng có thai trong trường hợp không dùng bất kỳ biện pháp tránh thai thích hợp nào

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cảnh báo đặc biệt

- Thiếu lợi ích về kết quả lâm sàng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính có triệu chứng, ivabradin chỉ được chỉ định điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính vì ivabradin không có lợi ích gì đối với kết quả tim mạch (ví dụ như nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do tim mạch)

Đo nhịp tim

- Cho rằng nhịp tim có thể dao động đáng kể theo thời gian, đo nhịp tim nối tiếp, ECG hoặc theo dõi 24 giờ cấp cứu nên được xem xét khi xác định nhịp tim khi nghỉ ngơi trước khi bắt đầu điều trị bằng ivabradin và ở bệnh nhân đang điều trị bằng ivabradin khi xem xét chuẩn độ. Điều này cũng áp dụng cho những bệnh nhân có nhịp tim thấp, đặc biệt khi nhịp tim giảm dưới 50 bpm hoặc sau khi giảm liều

Loạn nhịp tim:

- Ivabradin không có hiệu lực điều trị hoặc ngăn ngừa loạn nhịp tim và cũng có thể mất hiệu lực khi có rối loạn nhịp tim nhanh (ví dụ nhịp nhanh thất hoặc nhịp nhanh trên thất). Vì vậy không khuyến cáo dùng ivabradin cho bệnh nhân rung nhĩ hoặc có những rối loạn nhịp tim khác mà có tương tác với chức năng của nút xoang.
- Ở những bệnh nhân được điều trị bằng ivabradin, nguy cơ phát triển rung nhĩ tăng lên. Rung tâm nhĩ đã phổ biến hơn ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời amiodarone hoặc thuốc chống loạn nhịp mạnh loại I. Nên thường xuyên theo dõi lâm sàng bệnh nhân điều trị bằng ivabradin khi xảy ra rung nhĩ (duy trì hoặc bộc phát), cũng nên bao gồm theo dõi ECG nếu được chỉ định lâm sàng (ví dụ trong trường hợp đau thắt ngực trầm trọng, đánh trống ngực, mạch bất thường)
- Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của rung nhĩ và nên được liên hệ với bác sĩ nếu những điều này xảy ra
- Nếu rung tâm nhĩ phát triển trong quá trình điều trị, cần được xem xét lại một cách cẩn thận giữa lợi ích và rủi ro của việc điều trị bằng ivabradin tiếp tục
- Bệnh nhân suy tim mạn tính có khuyết tật dẫn truyền trong não thất (khối nhánh bó bên trái, khối nhánh nhánh phải) và rối loạn chức năng tâm thất phải được theo dõi chặt chẽ

Bệnh nhân block nhĩ-thất độ 2

- Không nên dùng ivabradin.

Sử dụng cho bệnh nhân có nhịp tim chậm

- Không được khởi đầu điều trị bằng ivabradin cho bệnh nhân có nhịp tim lúc nghỉ trước điều trị dưới 70 nhịp một phút
- Nếu trong quá trình điều trị mà nhịp tim lúc nghỉ luôn dưới 50 lần một phút hoặc bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến chậm nhịp tim, như choáng váng, mệt mỏi hoặc tụt huyết áp, thì phải giảm liều. Ngưng điều trị bằng ivabradin nếu nhịp tim dưới 50 lần/phút hoặc nếu các triệu chứng chậm nhịp tim tồn tại dai dẳng.

Phối hợp các thuốc chống đau thắt ngực

- Không khuyến cáo phối hợp ivabradin với các thuốc chẹn calci có làm giảm nhịp tim như verapamil hoặc diltiazem. Chưa có dữ liệu về độ an toàn khi phối hợp ivabradin với các nitrat và với các chất chẹn calci nhóm dihydropyridine như amlodipine. Chưa xác định được ivabradin có tăng hiệu lực khi phối hợp với thuốc chẹn calci nhóm dihydropyridine.

Suy tim mạn tính:

- Suy tim phải được kiểm soát thỏa đáng trước khi cân nhắc dùng ivabradin. Ivabradin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy tim có phân loại chức năng NYHA IV do số lượng dữ liệu hạn chế trong trường hợp này.

Đột quỵ

- Không khuyến cáo dùng ivabradin ngay sau khi đột quỵ, vì chưa đủ dữ liệu cho những trường hợp này.

Chức năng thị giác

- Ivabradin có ảnh hưởng tới chức năng của võng mạc. Chưa có chứng cứ về tác hại của ivabradin trên võng mạc, hiện chưa rõ những ảnh hưởng của ivabradin điều trị kéo dài trên một năm đối với chức năng võng mạc. Ngưng điều trị nên được cân nhắc nếu có bất kỳ suy giảm bất ngờ trong chức năng thị giác xảy ra. Cũng thận trọng với bệnh nhân viêm võng mạc sắc tố.

* Thận trọng khi sử dụng:

Bệnh nhân hạ huyết áp

- Còn thiếu dữ liệu ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp từ mức độ nhẹ đến trung bình và do đó nên thận trọng khi sử dụng ivabradin ở những bệnh nhân này. Ivabradin được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị hạ huyết áp nặng (huyết áp <90/50 mmHg)

Rung tâm nhĩ - Rối loạn nhịp tim

- Không có bằng chứng về nguy cơ nhịp tim chậm (quá mức) khi trở lại nhịp xoang khi bắt đầu điều trị bằng phương pháp khử rung ở bệnh nhân điều trị bằng ivabradin. Tuy nhiên, khi chưa đủ dữ liệu, nên cân nhắc tiến hành khử rung 24 giờ sau khi dùng liều ivabradin cuối cùng.

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

- Nên tránh sử dụng ivabradin ở bệnh nhân mắc hội chứng QT bẩm sinh hoặc điều trị bằng thuốc làm kéo dài QT. Nếu sự kết hợp là cần thiết, nên theo dõi tim chặt chẽ.
- Giảm nhịp tim, do gây ra bởi ivabradin, có thể làm trầm trọng thêm tình trạng kéo dài QT, có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt là xoắn đỉnh (Torsade de pointes).

Bệnh nhân tăng huyết áp cần điều chỉnh huyết áp.

- Trong thử nghiệm SHIFT, nhiều bệnh nhân đã từng bị 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 này thường xảy ra ngắn sau khi điều trị huyết áp được điều chỉnh, thoáng qua và không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của ivabradin. Khi điều chỉnh điều trị được thực hiện ở bệnh nhân suy tim mạn tính được điều trị bằng ivabradin huyết áp nên được theo dõi ở một khoảng thời gian thích hợp
- Sản phẩm thuốc này chứa lactose monohydrate. Bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

8. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có khả năng sinh con:

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

Phụ nữ mang thai:

Chưa có dữ liệu đầy đủ từ việc sử dụng ivabradin ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây độc lên phôi và gây quái thai, còn những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Do đó, ivabradin được chống chỉ định trong thai kỳ

Phụ nữ cho con bú:

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

Phụ nữ cần điều trị bằng ivabradin nên ngừng cho con bú, và chọn cách khác cho con ăn.

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

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Nghiên cứu đặc biệt về ảnh hưởng có thể có của ivabradin trên khả năng lái xe đã được tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh mà không có chứng cứ về suy giảm khả năng lái xe. Kết quả cho thấy ivabradin không ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tuy nhiên ivabradin có thể gây hiện tượng chói sáng tạm thời. Cần phải tính đến hiện tượng chói sáng như vậy khi lái xe hoặc sử dụng máy móc trong các trường hợp có thể có thay đổi đột ngột về cường độ ánh sáng, đặc biệt khi lái xe ban đêm.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác thuốc:

Không nên sử dụng đồng thời với Ivabradin

- Thuốc kéo dài QT:

Thuốc tim mạch làm kéo dài QT (ví dụ quinidine, sotalol, disopyramide, bepridil, ibutilide, amiodazone)

Thuốc không phải tim mạch làm kéo dài 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 QT cùng với ivabradin vì tình trạng kéo dài QT có thể trầm trọng hơn do giảm nhịp tim. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ trạng thái tim.

Sử dụng đồng thời với biện pháp phòng ngừa:

Thuốc lợi tiểu làm suy giảm kali (thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc lợi tiểu quai): hạ kali máu có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim. Vì ivabradin có thể gây nhịp tim chậm, sự kết hợp của hạ kali máu và nhịp tim chậm là yếu tố ảnh hưởng đến sự khởi phát của chứng loạn nhịp tim nặng, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc hội chứng QT dài, cho dù là do bẩm sinh hay do chất gây ra.

- Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4):

Ivabradine chỉ được chuyển hóa qua CYP3A4 và là chất ức chế rất yếu của cytochrom này. Ivabradin 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 ivabradin và có ảnh hưởng tới chuyển hóa và dược động học của ivabradin 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 ivabradin trong huyết tương, trong khi các chất gây cảm ứng lại làm giảm nồng độ ivabradin. Tăng nồng độ trong huyết tương của ivabradin có thể liên quan tới nguy cơ chậm nhịp tim quá mức

Chống chỉ định kết hợp:

Chống chỉ định phối hợp ivabradin 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 ivabradin trong huyết tương lên 7 đến 8 lần.

Không nên phối hợp với ivabradin: 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 ivabradin cùng với diltiazem hoặc verapamil (là các thuốc làm giảm nhịp tim) sẽ làm tăng nồng độ của ivabradin (tăng diện tích dưới đường cong lên 2-3 lần) và làm chậm thêm nhịp tim là 5 nhịp mỗi phút. Không khuyến cáo phối hợp ivabradin với những thuốc trên.

Thận trọng khi phối hợp thuốc

Các chất ức chế vừa phải CYP3A4:

Phối hợp ivabradin 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 ivabradin lên gấp 2 lần. Vì vậy trong thời kỳ uống ivabradin, 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 ivabradin. Nếu phối hợp với những chất gây cảm ứng CYP3A4, cần điều chỉnh liều ivabradin.

Phối hợp ivabradin 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 ivabradin; do đó cần hạn chế dùng St. John's Wort trong thời kỳ uống ivabradin.

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 ivabradin: 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, ivabradin 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 ivabradin và chưa thấy có vấn đề về độ an toàn: thuốc ức chế men chuyển angiotensin II, thuốc đối kháng angiotensin II, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, thuốc chống aldosterone, nitrat tác dụng ngắn và dài thuốc ức chế men khử, fibrates, thuốc ức chế bơm proton, thuốc uống trị đái tháo đường, aspirin và các sản phẩm thuốc chống tiểu cầu khác.

Trẻ em:

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Ivabradin đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng với gần 45.000 người tham gia. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất với ivabradin, hiện tượng chói sáng (phosphenes) và nhịp tim chậm, phụ thuộc vào liều và liên quan đến tác dụng dược lý của sản phẩm thuốc.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

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

Hệ cơ quan bị ảnh hưởng (SOC)	Tần số	Các biểu hiện cụ thể
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Không phổ biến	Bạch cầu ái toan
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không phổ biến	Tăng axit 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 *	Syncope, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
Rối loạn mắt	Rất phổ biến	Hiện tượng chói sáng (phốt phát)
	Phổ biến	Nhìn mờ
	Không phổ biến *	Ngoại giao Khiếm thị
Rối loạn tai và mê cung	Không phổ biến	Chóng mặt
Rối loạn tim	Phổ biến	Rối loạn nhịp tim AV 1 st độ khối (ECG kéo dài PQ khoảng) Ngoại tâm thu Rung tâm nhĩ
		Đánh trống ngực, ngoại tâm thu thất
	Rất hiếm	AV 2 nd độ khối, AV 3 ^{thứ} block độ Hội chứng nút xoang
Rối loạn mạch máu	Phổ biến	Huyết áp không kiểm soát
	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

		Dau bụng*
Rối loạn da và mô dưới da	Không phổ biến *	Phù mạch
		Phát ban
	Hiếm*	Viêm tai
		Ngứa
		Mề đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Không phổ biến	Co thắt cơ bắp
Rối loạn chung và điều kiện trang web quản trị	Không phổ biến *	Suy nhược, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
		Mệt mỏi, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
	Hiếm *	Khó chịu, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
Điều tra	Không phổ biến	Tăng creatinine trong máu
		ECG kéo dài khoảng QT

* 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 được lựa chọn

Hiện tượng chói sáng (phosphen) được báo cáo bởi 14,5% bệnh nhân, được mô tả là độ sáng tăng cường thoáng qua trong một khu vực hạn chế của trường thị giác. Chúng thường được kích hoạt bởi sự thay đổi đột ngột về cường độ ánh sáng. Phosphenes cũng có thể được mô tả như một quảng sáng, phân rã hình ảnh (hiệu ứng stroboscopic hoặc vạn hoa), đèn sáng màu hoặc nhiều hình ảnh (độ bền võng mạc). Sự khởi đầu của 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 từ nhẹ đến trung bình. Tất cả các phosphen 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 phosphenes.

Rối loạn nhịp tim được báo cáo bởi 3,3% bệnh nhân, đặc biệt trong vòng 2 đến 3 tháng đầu bắt đầu điều trị. 0,5% bệnh nhân trải qua nhịp tim chậm nghiêm trọng dưới hoặc bằng 40 bpm.

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên đi đến cơ sở y tế chuyên khoa để được xử lý kịp thời và đúng chuyên môn.

12. Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

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

Cách xử trí:

Nhịp tim chậm nghiêm trọng nên được điều trị triệu chứng trong một cơ sở chuyên khoa. Trong trường hợp nhịp tim chậm có khả năng dung nạp huyết động kém, có thể điều trị triệu chứng bằng thuốc kích thích beta tiêm tĩnh mạch như isoprenaline. Đặt máy tạo nhịp tạm thời nếu cần.

13. Đặc tính dược lực học:

Ivabradin ATC: C01EB17

Ivabradin 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 trương 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 tâm nhĩ, trong nhĩ-thất hoặc nhĩ thất, cũng như sự tái cực tâm thất hoặc co cơ tim.

Ivabradin 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 ivabradin 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.

Tác dụng dược lực học:

Tính chất dược lực học chính của ivabradin 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. Ivabradin 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, ivabradin không có tác dụng trên thời gian dẫn truyền nhĩ-thất hoặc trong 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%), ivabradin không có tác hại nào đối với phân suất tổng máu.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Hiệu lực chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của ivabradin được nghiên cứu trong 5 thử nghiệm mù đôi 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 bị đau thắt ngực mạn tính ổn định, trong số này có 2617 người uống ivabradin.

Ivabradin với liều mỗi lần 5 mg, mỗi ngày 2 lần, được chứng minh là có hiệu quả trên các thông số kiểm tra thể dục trong vòng 3-4 tuần điều trị. Hiệu quả 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 tập thể dục vào cuối liệu 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 ivabradin được xác định trên bệnh nhân 65 tuổi. Hiệu quả của liều 5 và 7,5 mg mỗi ngày 2 lần là nhất quán qua các nghiên cứu về các thông số kiểm tra tập thể dục (tổng thời gian tập thể dục, 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 ivabradin 2 lần mỗi ngày đã cho hiệu quả không thay đổi trong 24 giờ.

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, so sánh với giả dược trên 889 bệnh nhân cho thấy Ivabradin khi phối hợp với Atenolol 50mg/ngày cho thấy mang lại hiệu quả cộng thêm trên tất cả các chỉ số của kiểm tra tập thể dục 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, cho thấy ivabradin không có hiệu quả bổ sung khi phối hợp với amlodipine vào cuối liệu (12 giờ sau khi uống thuốc), trong khi hiệu quả bổ sung được thể hiện ở mức cao nhất (3-4 giờ sau khi uống).

Hiệu quả của ivabradin 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 được 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 ivabradin 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 tập luyện. Tác động 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 ivabradin trong ít nhất 1 năm (n=713). Không nhận thấy thuốc này có ảnh hưởng tới chuyển hóa glucose và lipid

14. Đặc tính dược động học:

Trong điều kiện sinh lý, ivabradin được phóng thích nhanh khỏi viên nén và tan mạnh trong nước (>10 mg/ml), Ivabradin là S-enantome không có chuyển đổi sinh học được chứng

minh *in vivo*. Chất chuyển hóa N-desmethylated của ivabradin được xác định là chất có hoạt tính chủ yếu trên người.

Hấp thu và sinh khả dụng

Ivabradin được 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 phơi nhiễm thuốc trong huyết tương lên 20-30%. Khuyến cáo uống thuốc trong bữa ăn nhằm làm giảm thay đổi trong cá thể về độ phơi nhiễm thuốc.

Phân bố

Ivabradin 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

Ivabradin 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-desmethylated với độ phơi nhiễm khoảng 40% của hoạt chất Ivabradin ban đầu. Ivabradin có ái lực yếu với CYP3A4, không ức chế hoặc gây cảm ứng rõ rệt CYP3A4, vì vậy không có khả năng 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 ivabradin trong huyết tương.

Đào thải

Ivabradin đào thải với thời gian bán thải chính là 2 giờ (70-75% AUC) 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. Bài tiết của các chất chuyển hóa qua phân và nước tiểu với lượng tương đương nhau. Khoảng 4% liều uống được bài tiết nguyên vẹn qua nước tiểu.

Tuyến tính/không tuyến tính

Động học của ivabradin 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 ivabradin 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 ivabradin và chất chuyển hóa chính S18982.

- Suy gan: Với bệnh nhân suy gan nhẹ (độ Child - Pugh tới 7), AUC của ivabradin 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 để đưa ra kết luận cho bệnh nhân suy gan vừa.

Trẻ em: Hồ sơ dược động học của ivabradin ở bệnh nhân suy tim mạn tính ở trẻ em từ 6 tháng đến dưới 18 tuổi tương tự như dược động học được mô tả ở người lớn khi áp dụng phương pháp chuẩn độ dựa trên tuổi và cân nặng

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 ivabradin 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 ivabradin trong huyết tương và có khuynh hướng đạt bình nguyên, độ phơi nhiễm cao của ivabradin có thể gặp khi phối hợp ivabradin với những chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể kéo theo giảm tần số tim quá mức, mặc dù nguy cơ đó sẽ giảm đi khi phối hợp với chất ức chế vừa phải CYP3A4.

Mối quan hệ PK / PD của ivabradin ở bệnh nhân suy tim mạn tính ở trẻ em từ 6 tháng đến dưới 18 tuổi tương tự như mối quan hệ PK / PD được mô tả ở người lớn

An toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, nhiễm độc gen, khả năng gây ung thư.

Nghiên cứu về độc tính trên sự sinh sản cho thấy ivabradin không ảnh hưởng tới sinh sản chuột cống đực và cái. Khi chuột cống có thai được điều trị trong thời kỳ tạo cơ quan của thai với độ phơi nhiễm gần với liều điều trị, thấy gia tăng tỷ lệ thai có dị tật tim và một số ít thai bị thiếu ngón chân.

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

Các nghiên cứu khác dài hạn với liều liên tiếp về độc tính gây ung thư cho thấy không thấy có thay đổi rõ ràng về lâm sàng

15. Quy cách đóng gói:

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim (Alu/Alu), kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 05 vỉ x 10 viên nén bao phim (Alu /Alu), kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



PHARBACO

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội

Điện thoại: 024-38454561; 024- 38454562 Fax: 024-38237460

Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội

