



Mẫu hộp: SOLVYNE
Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim

Rx SOLVYNE Ivabradine 2.5 mg	Rx Thuốc kê đơn SOLVYNE Ivabradine2.5 mg Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phimDRP Inter
	Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa Ivabradine (Dưới dạng ivabradine HCl 2,695 mg) 2,5 mg Tá dược vừa đủ 1 viên Chỉ định - Chống chỉ định - Liều dùng và cách dùng - Thận trọng - Tác dụng phụ và các thông tin chi tiết khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo. ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG Bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C. Tiêu chuẩn: TCCS SDK/Reg.No.: Cơ sở sản xuất: Công ty TNHH DRP Inter Lô EB8, Đường số 19A, KCN Hiệp Phước, Nhà Bè, Tp. HCM.
	Rx Prescription drug SOLVYNE Ivabradine2.5 mg Box of 6 blisters x 10 film-coated tabletsDRP Inter Số lô SX / Batch No.: NSX / Mfg. Date: HD / Exp. Date:
	Ingredient: Each film-coated tablet contains Ivabradine (As ivabradine HCl 2.695 mg) 2.5 mg Excipients q.s. for 1 tablet Indications, Dosage & Administration, Contraindications, Precautions, Side Effects and Other Information: Please see in the package insert. KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USING Storage: At temperature not exceeding 30°C. Specification: In-house Manufacturer: DRP Inter Co., Ltd Lot EB8, Street 19A, Hiep Phuoc Industrial Park, Nha Be District, HCM City.



Mẫu hộp: SOLVYNE
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Rx SOLVYNE Ivabradine 2.5 mg	Rx Thuốc kê đơn SOLVYNE Ivabradine2.5 mg Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phimDRP Inter
	Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa Ivabradine (Dưới dạng ivabradine HCl 2,695 mg) 2,5 mg Tá dược vừa đủ 1 viên Chỉ định - Chống chỉ định - Liều dùng và cách dùng - Thận trọng - Tác dụng phụ và các thông tin chi tiết khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo. ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG Bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C. Tiêu chuẩn: TCCS SDK/Reg.No.: Cơ sở sản xuất: Công ty TNHH DRP Inter Lô EB8, Đường số 19A, KCN Hiệp Phước, Nhà Bè, Tp. HCM.
	Rx Prescription drug SOLVYNE Ivabradine2.5 mg Box of 3 blisters x 10 film-coated tabletsDRP Inter Số lô SX / Batch No.: NSX / Mfg. Date: HD / Exp. Date:
Ingredient: Each film-coated tablet contains Ivabradine (As ivabradine HCl 2.695 mg) 2.5 mg Excipients q.s. for 1 tablet Indications, Dosage & Administration, Contraindications, Precautions, Side Effects and Other Information: Please see in the package insert. KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USING Storage: At temperature not exceeding 30°C. Specification: In-house Manufacturer: DRP Inter Co., Ltd Lot EB8, Street 19A, Hiep Phuoc Industrial Park, Nha Be District, HCM City.	



Mẫu hộp: SOLVYNE
Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim

Rx SOLVYNE Ivabradine 2.5 mg	Rx Thuốc kê đơn SOLVYNE Ivabradine2.5 mg Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phimDRP Inter
	Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa Ivabradine (Dưới dạng ivabradine HCl 2,695 mg) 2,5 mg Tá dược vừa đủ 1 viên Chỉ định - Chống chỉ định - Liều dùng và cách dùng - Thận trọng - Tác dụng phụ và các thông tin chi tiết khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo. ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG Bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C. Tiêu chuẩn: TCCS SDK/Reg.No.: Cơ sở sản xuất: Công ty TNHH DRP Inter Lô EB8, Đường số 19A, KCN Hiệp Phước, Nhà Bè, Tp. HCM.
	Rx Prescription drug SOLVYNE Ivabradine2.5 mg Box of 10 blisters x 10 film-coated tabletsDRP Inter Số lô SX / Batch No.: NSX / Mfg. Date: HD / Exp. Date:
	Ingredient: Each film-coated tablet contains Ivabradine (As ivabradine HCl 2.695 mg) 2.5 mg Excipients q.s. for 1 tablet Indications, Dosage & Administration, Contraindications, Precautions, Side Effects and Other Information: Please see in the package insert. KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USING Storage: At temperature not exceeding 30°C. Specification: In-house Manufacturer: DRP Inter Co., Ltd Lot EB8, Street 19A, Hiep Phuoc Industrial Park, Nha Be District, HCM City.



Mẫu vỉ: SOLVYNE
Số lô sản xuất, hạn dùng dập nổi trên vỉ
Vỉ Alu - PVC/PVdC

DRP Inter

SOLVYNE

Ivabradine 2,5 mg
(Dưới dạng ivabradine HCl 2,695 mg)

DRP Inter

SOLVYNE

Ivabradine 2,5 mg
(Dưới dạng ivabradine HCl 2,695 mg)

DRP Inter

SOLVYNE

Ivabradine 2,5 mg
(Dưới dạng ivabradine HCl 2,695 mg)

Số lô SX: Hạn dùng:



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Solvyne

ĐỀ XA TẮM TAY TRẺ EM.

CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

1. Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Ivabradine 2,5 mg

(Dưới dạng ivabradine HCl 2,695 mg)

Tá dược: Vừa đủ 1 viên

(Lactose, Maize starch, Pregelatinized starch, Maltodextrin, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearate, Hypromellose 6 cps, Polyethylene glycol 6000, Talc, Titan dioxide)

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, bao phim màu trắng, 2 mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định điều trị

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

Ivabradine được chỉ định để điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính ở bệnh nhân trưởng thành bị bệnh động mạch vành có nhịp xoang bình thường và nhịp tim ≥ 70 nhịp/phút. Ivabradine được chỉ định:

- ✓ Ở người trưởng thành không dung nạp hoặc chống chỉ định với thuốc chẹn beta.
- ✓ Hoặc kết hợp với các thuốc chẹn beta ở các bệnh nhân chưa được kiểm soát đầy đủ với liều tối ưu của thuốc chẹn beta.

Điều trị suy tim mạn tính

Ivabradine được chỉ định trong điều trị suy tim mạn tính từ độ II đến IV (phân loại NYHA) có rối loạn chức năng tâm thu, ở những bệnh nhân có nhịp xoang và nhịp tim ≥ 75 nhịp/phút, kết hợp với liệu pháp tiêu chuẩn bao gồm thuốc chẹn beta hoặc khi thuốc chẹn beta chống chỉ định hoặc không dung nạp.

4. Cách dùng - Liều dùng

4.1. Liều dùng

Có sẵn các viên nén bao phim dưới dạng hàm lượng 2,5 mg, 5 mg và 7,5 mg của ivabradine cho các liều khác nhau.

Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính

Khuyến cáo tiến hành kiểm tra liên tục nhịp tim, ECG hoặc theo dõi 24 giờ trước khi bắt đầu hoặc xác định liều điều trị.

Liều khởi đầu của ivabradine không nên vượt quá 5 mg ngày 2 lần ở bệnh nhân dưới 75 tuổi. Sau 3 - 4 tuần điều trị, nếu bệnh nhân vẫn còn triệu chứng dung nạp tốt và nhịp tim lúc nghỉ vẫn trên 60 nhịp/phút, cần tăng liều ở bệnh nhân đang dùng liều 2,5 mg ngày 2 lần hoặc 5 mg ngày 2 lần. Liều duy trì không nên vượt quá 7,5 mg ngày 2 lần.

Nếu không có sự cải thiện triệu chứng đau thắt ngực trong vòng 3 tháng sau khi điều trị, cần ngưng việc điều trị với ivabradine.

Ngoài ra, cũng nên xem xét việc ngừng điều trị nếu chỉ có đáp ứng triệu chứng hạn chế và nhịp tim lúc nghỉ giảm không có ý nghĩa lâm sàng trong vòng 3 tháng.

Trong quá trình điều trị, nếu nhịp tim giảm xuống dưới 50 nhịp/phút lúc nghỉ hoặc bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp, cần điều chỉnh giảm liều xuống liều thấp nhất 2,5 mg ngày 2 lần (1/2 viên 5 mg ngày 2 lần). Sau khi giảm liều, cần theo dõi nhịp tim.

Phải ngừng điều trị nếu nhịp tim vẫn còn dưới 50 nhịp/phút hoặc các triệu chứng của nhịp tim chậm vẫn tồn tại ngay cả khi đã giảm liều.

Điều trị suy tim mạn tính

Chỉ bắt đầu điều trị trên những bệnh nhân suy tim ổn định. Khuyến cáo bệnh nhân cần được theo dõi bởi bác sĩ điều trị có kinh nghiệm trong điều trị suy tim mạn tính.

Khuyến cáo liều khởi đầu thông thường của ivabradine là 5 mg ngày 2 lần. Sau 2 tuần điều trị, nếu nhịp tim lúc nghỉ liên tục trên 60 nhịp/phút có thể tăng liều lên 7,5 mg ngày 2 lần hoặc nếu nhịp tim liên tục dưới 50 nhịp/phút lúc nghỉ hoặc trong các trường hợp có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp, cần giảm liều xuống 2,5 mg ngày 2 lần (1/2 viên 5 mg ngày 2 lần). Nếu nhịp tim nằm trong khoảng 50-60 nhịp/phút, duy trì liều 5 mg ngày 2 lần.

Trong quá trình điều trị, nếu nhịp tim giảm liên tục dưới 50 nhịp/phút lúc nghỉ hoặc bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm, cần phải giảm liều tiếp theo ở bệnh nhân đang dùng liều 7,5 mg ngày 2 lần hoặc 5 mg ngày 2 lần. Nếu nhịp tim lúc nghỉ tăng liên tục trên 60 nhịp/phút, có thể điều chỉnh tăng liều tiếp theo bệnh nhân đang dùng liều 2,5 mg ngày 2 lần hoặc 5 mg ngày 2 lần.

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

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Ở những bệnh nhân trên ≥ 75 tuổi, cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn (2,5 mg ngày 2 lần ví dụ 1/2 viên 5 mg ngày 2 lần) trước khi tăng liều nếu cần thiết.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin > 15 mL/phút.

Hiện chưa có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15 mL/phút. Do đó, cần thận trọng khi dùng ivabradine ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Cần thận trọng khi dùng ivabradine ở bệnh nhân suy gan trung bình. Chống chỉ định dùng ivabradine ở bệnh nhân suy gan nặng do chưa được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này và có dữ liệu về sự tăng cao nồng độ thuốc.

Bệnh nhân dưới 18 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả của ivabradine trong điều trị suy tim mạn tính ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Có sẵn dữ liệu nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này tuy nhiên chưa đưa ra được khuyến cáo nào về liều dùng.

4.2. Cách dùng

Dùng đường uống, ngày 2 lần (sáng, tối) trong bữa ăn.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kì thành phần tá dược nào.
- Nhịp tim lúc nghỉ dưới 70 nhịp/phút trước khi điều trị.
- Sốc tim.
- Nhồi máu cơ tim cấp.
- Hạ huyết áp nghiêm trọng ($< 90/50$ mmHg).
- Suy gan nặng.
- Rối loạn chức năng nút xoang.
- Block xoang nhĩ.
- Suy tim cấp hoặc không ổn định.
- Phụ thuộc máy tạo nhịp tim (nhịp tim phụ thuộc hoàn toàn vào máy tạo nhịp).
- Đau thắt ngực không ổn định.
- Block nhĩ thất độ 3.

- Phối hợp với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 như các thuốc kháng nấm nhóm azol (ketoconazol, itraconazol), thuốc kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế protease HIV (nelfinavir, ritonavir) và nefazodon.
- Phối hợp với thuốc ức chế trung bình CYP3A4 và có đặc tính làm giảm nhịp tim (gồm verapamil và diltiazem).
- Phụ nữ mang thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng có thai không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

6.1. Cảnh báo

Thiếu lợi ích về kết quả lâm sàng trên bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính có triệu chứng.

Ivabradine chỉ được chỉ định điều trị triệu chứng cho bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính do thuốc này không đem lại lợi ích trên tim mạch (ví dụ như nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do tim mạch).

Đo nhịp tim

Nếu nhịp tim dao động đáng kể theo thời gian nên cần kiểm tra nhịp tim liên tục, ECG hoặc theo dõi nhịp tim 24 giờ trước khi bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều ivabradine. Việc kiểm soát như vậy cũng áp dụng cho bệnh nhân có nhịp tim thấp, đặc biệt khi nhịp tim giảm dưới 50 nhịp/phút hoặc sau khi giảm liều.

Rối loạn nhịp tim

Ivabradine không có hiệu quả trong việc điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn nhịp tim và có thể không có tác dụng nếu bệnh nhân bị loạn nhịp nhanh (ví dụ nhịp nhanh thất hoặc trên thất). Do đó, khuyến cáo không dùng ivabradine ở bệnh nhân rung nhĩ hoặc các rối loạn nhịp tim khác gây cản trở chức năng nút xoang.

Điều trị bằng ivabradine làm tăng nguy cơ rung nhĩ. Rung nhĩ xảy ra phổ biến hơn ở bệnh nhân sử dụng đồng thời với amiodaron hoặc thuốc chống loạn nhịp mạnh nhóm I. Khuyến cáo thường xuyên theo dõi sự xuất hiện của rung nhĩ trên lâm sàng khi điều trị bằng ivabradine (duy trì hoặc kịch phát), bao gồm theo dõi cả điện tâm đồ nếu có chỉ định lâm sàng (ví dụ trong trường hợp đau thắt ngực trầm trọng hơn, đánh trống ngực, mạch không đều). Cần thông báo cho bệnh nhân các dấu hiệu và triệu chứng của rung nhĩ, khuyến cáo liên hệ với bác sĩ khi xảy ra các triệu chứng này. Nếu tình trạng rung nhĩ vẫn tiến triển trong quá trình điều trị, cần đánh giá giữa lợi ích và nguy cơ khi tiếp tục điều trị bằng ivabradine.

Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân suy tim mạn tính có khiếm khuyết về dẫn truyền tâm thất (block nhánh trái, block nhánh phải) và rối loạn đồng bộ tâm thất.

Bệnh nhân block nhĩ thất độ 2

Khuyến cáo không dùng ivabradine cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân có nhịp tim chậm

Không được điều trị bằng ivabradine cho bệnh nhân có nhịp tim lúc nghỉ trước khi điều trị dưới 70 nhịp/phút.

Trong quá trình điều trị, nếu nhịp tim giảm liên tục dưới 50 nhịp/phút lúc nghỉ hoặc bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp, cần điều chỉnh giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu nhịp tim vẫn còn dưới 50 nhịp/phút hoặc các triệu chứng của nhịp tim chậm vẫn tồn tại.

Phối hợp với thuốc chẹn kênh calci

Chống chỉ định dùng đồng thời ivabradine cùng các thuốc chẹn kênh calci làm giảm nhịp tim như verapamil hoặc diltiazem. Không ghi nhận vấn đề liên quan tới an toàn khi phối hợp ivabradine với nitrat và các thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin như amlodipin. Hiệu quả hiệp đồng khi phối hợp ivabradine với các thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin chưa được thiết lập.

Suy tim mạn tính

Bệnh nhân suy tim phải ở giai đoạn ổn định trước khi cân nhắc điều trị với ivabradine. Thận trọng khi sử dụng ivabradine ở bệnh nhân suy tim độ IV (theo NYHA) do dữ liệu còn hạn chế trên những đối tượng này.

Đột quỵ

Khuyến cáo không sử dụng ivabradine ngay sau khi đột quỵ do chưa có dữ liệu trong những trường hợp này.

Chức năng thị giác

Ivabradine ảnh hưởng đến chức năng võng mạc. Không có bằng chứng về độc tính của ivabradine trên võng mạc khi điều trị lâu dài. Cần nhắc việc ngừng điều trị nếu xảy ra bất kỳ sự suy giảm chức năng thị giác nào. Cần thận trọng ở những bệnh nhân viêm sắc tố võng mạc.

6.2. Thận trọng

Bệnh nhân huyết áp thấp

Dữ liệu còn hạn chế ở bệnh nhân huyết áp thấp mức độ nhẹ đến trung bình, do đó cần thận trọng khi dùng ivabradine ở bệnh nhân này. Chống chỉ định dùng ivabradine ở bệnh nhân hạ huyết áp mức độ nặng (huyết áp < 90/50 mmHg).

Rung nhĩ – rối loạn nhịp tim

Không có bằng chứng về nguy cơ nhịp xoang chậm (quá mức) khi bắt đầu sự khử rung được lý ở bệnh nhân đang dùng ivabradine. Tuy nhiên, do dữ liệu không đầy đủ nên sự khử rung trực tiếp không khẩn cấp cần được cân nhắc trong 24 giờ sau liều cuối cùng của ivabradine.

Bệnh nhân có hội chứng QT dài bẩm sinh hoặc điều trị với thuốc kéo dài khoảng QT

Nên tránh dùng ivabradine ở bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hoặc điều trị với thuốc kéo dài khoảng QT. Nếu cần thiết phải phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng tim.

Giảm nhịp tim do ivabradine có thể làm trầm trọng thêm sự kéo dài khoảng QT, qua đó làm tình trạng loạn nhịp tim nặng hơn, đặc biệt là xoắn đỉnh.

Bệnh nhân cao huyết áp cần thay đổi điều trị huyết áp

Khi thay đổi điều trị huyết áp trên bệnh nhân suy tim mạn tính được điều trị với ivabradine, cần theo dõi huyết áp trong khoảng thời gian thích hợp.

Tá dược

Solvynce có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về tình trạng không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản.

Phụ nữ ở tuổi sinh đẻ

Cần sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp trong suốt quá trình điều trị.

Phụ nữ mang thai

Không có hoặc hạn chế dữ liệu trong việc sử dụng ivabradine ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản với hậu quả gây nhiễm độc thai nhi và quái thai. Những nguy cơ này trên người là chưa rõ. Do đó, chống chỉ định dùng ivabradine trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy ivabradine được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó, chống chỉ định dùng ivabradine trong thời gian cho con bú.

Phụ nữ cần điều trị với ivabradine nên dùng cho con bú và chọn thức ăn khác ngoài sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không ghi nhận ảnh hưởng của thuốc tới khả năng lái xe trong một nghiên cứu chuyên biệt trên người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, đã có các báo cáo khi lưu hành về các trường hợp giảm khả năng lái xe do các triệu chứng thị giác. Ivabradine có thể gây ra hiện tượng chói sáng thoáng qua. Do đó lưu ý khả năng xuất hiện hiện tượng chói sáng trong trường hợp lái xe và vận hành máy móc mà cường độ ánh sáng thay đổi đột ngột, đặc biệt lái xe vào ban đêm.

Ivabradine không ảnh hưởng lên khả năng vận hành máy móc.

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác thuốc

Tương tác dược lực học

Khuyến cáo không sử dụng đồng thời với:

Các thuốc kéo dài khoảng QT:

- Các thuốc tim mạch làm kéo dài khoảng QT (ví dụ quinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Các thuốc không thuộc nhóm tim mạch làm kéo dài khoảng QT (ví dụ pimoziđ, ziprasidon, sertindol, mefloquin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, erythromycin tiêm tĩnh mạch).

Nên tránh dùng đồng thời 2 nhóm thuốc kéo dài khoảng QT ở trên cùng với ivabradine vì sự kéo dài khoảng QT có thể trầm trọng hơn do giảm nhịp tim. Nếu cần thiết phải phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng tim.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời với:

Thuốc lợi tiểu làm giảm kali (thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc lợi tiểu quai: hạ kali máu có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim. Do ivabradine có thể gây chậm nhịp, sự kết hợp giữa hạ kali máu và nhịp tim chậm là 1 yếu tố nền khởi phát rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt ở bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hay do dùng thuốc.

Tương tác dược động học

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradine chỉ được chuyển hóa bởi CYP3A4 và là 1 chất ức chế rất yếu cytochrom này. Ivabradine không ảnh hưởng đến chuyển hóa và nồng độ trong huyết tương của các cơ chất CYP3A4 khác (các chất ức chế nhẹ, vừa và mạnh). Các chất ức chế hay cảm ứng CYP3A4 tương tác với ivabradine và ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đến dược động học của ivabradine. Các nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc đã cho thấy các chất ức chế và cảm ứng CYP3A4 tương ứng làm tăng và giảm nồng độ ivabradine trong huyết tương. Nồng độ ivabradine trong huyết tương tăng có thể làm nhịp tim chậm quá mức.

Chống chỉ định khi sử dụng đồng thời với:

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 như thuốc kháng nấm nhóm azol (ketoconazol, itraconazol), thuốc kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin đường uống, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế HIV protease (nelfinavir, ritonavir) và nefazodon. Ví dụ như ketoconazol (200 mg ngày 1 lần) và josamycin (1 g ngày 2 lần) làm tăng 7-8 lần nồng độ ivabradine trong huyết tương.

Các chất ức chế trung bình CYP3A4: Các nghiên cứu tương tác thuốc trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân cho thấy các thuốc làm giảm nhịp tim (diltiazem hoặc verapamil) khi phối hợp ivabradine làm tăng 2-3 lần AUC của ivabradine và giảm nhịp tim thêm 5 nhịp/phút.

Khuyến cáo không sử dụng đồng thời với:

Nước ép bưởi: Nồng độ ivabradine tăng 2 lần khi dùng cùng nước ép bưởi. Do đó, tránh dùng ivabradine cùng với nước ép bưởi trong quá trình điều trị.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

- Các chất ức chế trung bình CYP3A4: Cần nhắc dùng ivabradine liều khởi đầu 2,5mg, ngày 2 lần khi kết hợp với các chất ức chế trung bình CYP3A4 khác (ví dụ fluconazol) và nếu nhịp tim lúc nghỉ trên 70 nhịp/phút, cần giám sát nhịp tim.

- Các chất cảm ứng CYP3A4: Dùng ivabradine cùng các chất cảm ứng CYP3A4 (ví dụ rifampicin, barbiturat, phenytoin, *Hypericum perforatum* [St John's Wort]) có thể làm giảm nồng độ và hoạt tính của ivabradine, dẫn đến có thể cần phải điều chỉnh liều của ivabradine. Phối hợp ivabradine 10 mg ngày 2 lần với St John's Wort làm giảm ½ AUC của ivabradine. Do đó nên hạn chế dùng St John's Wort trong quá trình điều trị với ivabradine.

Những phối hợp khác

Các nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc cụ thể cho thấy không có ảnh hưởng nào có ý nghĩa lâm sàng của các thuốc sau trên dược động học và dược lực học của ivabradine: Các thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, các chất ức chế enzym khử HMG CoA (simvastatin), các thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin (amlodipin, lacidipin), digoxin và warfarin. Ngược lại, không có ảnh hưởng nào có ý nghĩa lâm sàng của ivabradine trên dược động học của simvastatin, amlodipin, lacidipin; trên dược động học và dược lực học của digoxin, warfarin và trên dược lực học của aspirin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng pha III những thuốc sau thường xuyên được phối hợp với ivabradine mà không có nghi ngại nào liên quan đến vấn đề an toàn: Thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối

kháng angiotensin II, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, thuốc kháng aldosteron, nitrat tác dụng nhanh và tác dụng kéo dài, thuốc ức chế enzym khử HMG CoA, thuốc nhóm fibrat, thuốc ức chế bơm proton, thuốc đái tháo đường đường uống, aspirin và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc hiện nay chỉ tiến hành ở người trưởng thành.

9.2. Tương kỵ của thuốc

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt hồ sơ an toàn của sản phẩm:

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất với ivabradine: hiện tượng chói sáng (phosphenes) và nhịp tim chậm, phụ thuộc liều và liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc.

Phân loại ADR: Rất thường gặp (> 1/10); Thường gặp (từ 1/100 tới 1/10); Ít gặp (1/1.000 tới 1/100), Hiếm gặp (1/10.000 tới 1/1.000), Rất hiếm gặp (<1/10.000); và Không rõ do không có dữ liệu

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu	Ít gặp
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng acid uric máu	Ít gặp
Hệ thần kinh	Đau đầu, thường trong tháng điều trị đầu tiên	Thường gặp
	Chóng mặt, có thể liên quan đến nhịp tim chậm	
	Ngất, có thể liên quan đến nhịp tim chậm	Ít gặp*
Thị giác	Hiện tượng chói sáng (phosphenes)	Rất thường gặp
	Mờ mắt	Thường gặp
	Song thị	Ít gặp
	Suy giảm thị giác	
Tai và mê đạo	Mất thăng bằng	Ít gặp
Tim	Nhịp tim chậm	Thường gặp
	Block nhĩ thất độ 1 (kéo dài khoảng PQ trên điện tâm đồ)	
	Ngoại tâm thu thất	
	Rung nhĩ	
	Đánh trống ngực, ngoại tâm thu trên thất	Ít gặp
	Block nhĩ thất độ 2, độ 3	Rất hiếm gặp
	Rối loạn chức năng nút xoang	
Mạch máu	Huyết áp mất kiểm soát	Thường gặp
	Hạ huyết áp, có thể liên quan nhịp tim chậm	Ít gặp*
Hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở	Ít gặp
Tiêu hóa	Buồn nôn	Ít gặp
	Táo bón	
	Tiêu chảy	
	Đau bụng	
Da và mô dưới da	Phù mạch	Ít gặp
	Phát ban	
	Ban đỏ	
	Ngứa	Hiếm gặp*
	Nổi mề đay	
Cơ xương và mô liên kết	Chuột rút	Ít gặp
Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược, có thể liên quan nhịp tim chậm	Ít gặp
	Mệt mỏi, có thể liên quan nhịp tim chậm	

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
	Cảm giác bất ổn, có thể liên quan nhịp tim chậm	Hiếm gặp
Khác	Tăng creatinin máu	Ít gặp
	Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	

* Tần suất được tính từ các nghiên cứu lâm sàng cho các tác dụng không mong muốn nhận được từ báo cáo tự nguyện.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC ĐƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

11. Quá liều và xử trí

Triệu chứng

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

Xử trí

Nhịp tim chậm nghiêm trọng cần được điều trị triệu chứng tại chuyên khoa sâu. Trong trường hợp nhịp tim chậm kèm theo kém dung nạp huyết động, có thể cân nhắc điều trị triệu chứng bao gồm tiêm tĩnh mạch thuốc kích thích beta như isoprenalin. Nếu cần, tạm thời có thể đặt máy tạo nhịp tim.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm điều trị: Thuốc tim mạch, các chế phẩm khác về tim mạch

Phân loại ATC: C01EB17

Cơ chế tác dụng

Ivabradine là 1 thuốc hạ nhịp tim đơn thuần bằng cách ức chế chọn lọc và đặc hiệu đối với dòng I_f của máy tạo nhịp tim, dòng điện này kiểm soát quá trình khử cực tâm trương tự phát ở nút xoang và điều hòa nhịp tim. Tác dụng trên tim của thuốc đặc hiệu với nút xoang mà không có ảnh hưởng tới thời gian dẫn truyền trong nhĩ, nhĩ thất hoặc trong thất cũng như không ảnh hưởng tới sự tái cực của tâm thất hoặc sự co cơ tim. Ivabradine cũng tương tác với dòng I_h ở võng mạc (giống dòng I_f ở tim). Dòng I_h tham gia vào độ phân giải tạm thời của hệ thống thị giác bằng cách làm giảm đáp ứng của võng mạc với sự kích thích từ ánh sáng chói. Trong các trường hợp được kích thích (ví dụ thay đổi nhanh chóng về độ sáng), sự ức chế 1 phần I_h bởi ivabradine thỉnh thoảng gây ra các hiện tượng chói sáng ở bệnh nhân. Hiện tượng chói sáng (phosphenes) được mô tả như một sự tăng cường tạm thời độ sáng ở 1 vùng nhất định của thị trường.

Tác dụng dược lực

Đặc tính dược lực học chính của ivabradine ở người là làm giảm nhịp tim phụ thuộc vào liều dùng. sự giảm nhịp tim phụ thuộc liều lượng cụ thể. Phân tích sự giảm nhịp tim với liều 20 mg ngày 2 lần đã cho thấy xu hướng đạt tới tác dụng bình nguyên cùng với giảm nguy cơ nhịp tim chậm nghiêm trọng dưới 40 nhịp/phút. Ở liều khuyến cáo thông thường, nhịp tim giảm khoảng 10 nhịp/phút lúc nghỉ và lúc tập luyện. Điều này dẫn tới làm giảm gánh nặng cho tim và nhu cầu oxy cho cơ tim. Ivabradine không ảnh hưởng tới sự dẫn truyền trong tim, sự co bóp 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 hoặc trong thất hoặc khoảng QT hiệu chỉnh.

- Ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái (phân suất tổng máu thất trái từ 30%-45%), thấy ivabradine không có ảnh hưởng có hại nào đối với phân suất tổng máu.

13. Các đặc tính về dược động học:

Sự tuyến tính

Động học của ivabradine tuyến tính trong khoảng liều uống từ 0,5 – 24 mg.

Hấp thu

Ivabradine hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khoảng 1 giờ nếu uống lúc đói. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 40% do chuyển hóa bước đầu qua ruột và gan.

Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc khoảng 1 giờ, và làm tăng 20-30% nồng độ thuốc trong huyết tương. Khuyến cáo dùng thuốc trong bữa ăn để giảm sự thay đổi nồng độ thuốc trong từng cá thể.

Phân bố

Ivabradine liên kết khoảng 70% với protein huyết tương. Với bệnh nhân, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 100 lít. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi điều trị dài hạn với liều khuyến cáo 5 mg ngày 2 lần là 22 ng/ml (CV=29%). Nồng độ trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 10 ng/ml (CV=38%).

Chuyển hóa

Ivabradine được chuyển hóa mạnh bởi gan và ruột, chỉ thông qua CYP3A4. Chất chuyển hóa chính có hoạt tính là dẫn xuất N-desmethylate (S 18982) với nồng độ khoảng 40% nồng độ ivabradine ban đầu. Sự chuyển hóa của chất chuyển hóa S 18982 cũng thông qua CYP3A4. Ivabradine có ái lực yếu với CYP3A4, ức chế hay cảm ứng CYP3A4 không có ý nghĩa lâm sàng, do đó không ảnh hưởng đến chuyển hóa hoặc nồng độ của các cơ chất của CYP3A4. Ngược lại, các chất ức chế hay cảm ứng mạnh CYP3A4 có thể ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ ivabradine trong huyết tương.

Thải trừ

Ivabradine được thải trừ với thời gian bán thải chính là 2 giờ (70-75% của AUC) trong huyết tương, còn thời gian bán thải có hiệu lực là 11 giờ. Tổng độ thanh thải khoảng 400 ml/phút và độ thanh thải qua thận khoảng 70 ml/phút. Các chất chuyển hóa đào thải qua phân và nước tiểu tương đương nhau. Khoảng 4% liều dùng được thải trừ dưới dạng không biến đổi qua nước tiểu.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi (> 65 tuổi): Không có sự khác biệt về dược động học (AUC và Cmax) khi so sánh giữa bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) hoặc rất cao tuổi (≥ 75 tuổi) với dân số chung.

Suy thận

Suy thận (độ thanh thải của creatinine từ 15-60 ml/phút) ít ảnh hưởng tới dược động học của ivabradine, bởi thanh thải của ivabradine và chất chuyển hóa chính S 18982 qua thận chiếm tỷ lệ thấp (khoảng 20%).

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh tới 7) AUC của dạng ivabradine tự do (không gắn với protein huyết tương) và chất chuyển hóa chính S 18982 cao hơn khoảng 20% so với những người có chức năng gan bình thường. Dữ liệu không đủ để đưa ra kết luận ở bệnh nhân suy gan trung bình. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân dưới 18 tuổi

Dược động học của ivabradine ở bệnh nhân suy tim mạn tính từ 6 tháng tuổi đến dưới 18 tuổi tương tự người lớn khi áp dụng chế độ chỉnh liều dựa trên tuổi và cân nặng.

Mối liên quan dược động học/dược lực học (PK/PD)

Phân tích về mối liên quan PK/PD cho thấy nhịp tim giảm gần như tuyến tính với sự tăng nồng độ ivabradine và S 18982 trong huyết tương cho tới liều 15 – 20 mg ngày 2 lần. Ở liều cao hơn, sự giảm nhịp tim không còn tỷ lệ thuận với nồng độ ivabradine trong huyết tương và có xu hướng đạt bình nguyên.

Việc dùng cùng với chất ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nồng độ ivabradine, dẫn đến có thể làm nhịp tim giảm quá mức, mặc dù nguy cơ này sẽ giảm khi phối hợp với các chất ức chế CYP3A4 mức trung bình. Mối liên quan PK/PD của ivabradine ở bệnh nhân 6 tháng đến dưới 18 tuổi tương tự như đã được mô tả ở người lớn.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3,6, 10 vi x 10 viên nén bao phim

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên – Địa chỉ cơ sở sản xuất :

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước - Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, Tp. Hồ Chí Minh.