

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



IVARALAN

(Viên nén bao phim Ivabradine 5 và 7,5 mg)

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén bao phim Ivabradine 5 mg:

Ivabradine (dưới dạng Ivabradine hydrochloride 5,39 mg).....5 mg.

Viên nén bao phim Ivabradine 7,5 mg:

Ivabradine (dưới dạng Ivabradine hydrochloride 8,085 mg).....7,5 mg.

Tá dược: Cellulose vi tinh thể 101, lactose monohydrat 200, natri croscarmellose, magnesi stearat, povidon K30, silic keo khan, tá dược bao phim Vivacoat PA-1P-000 (thành phần: hypromellose, titan dioxit, polydextrose, talc, polyethylen glycol), Yellow coninor E-172, Red coninor E-172.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim Ivabradine 5 mg: Viên nén bao phim màu cam, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, 2 mặt khum, một mặt dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch chia liều, cạnh và thành viên lành lặn. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

Viên nén bao phim Ivabradine 7,5 mg: Viên nén bao phim màu cam, bóng láng, không bong hay dính mặt, hình oval, 2 mặt khum, trơn nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

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

Ivabradine được chỉ định để điều trị triệu chứng của cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính ở người lớn mắc bệnh mạch vành có nhịp xoang bình thường và nhịp tim ≥ 70 nhịp/phút.

Ivabradine được chỉ định:

- Ở người lớn không dung nạp hoặc chống chỉ định sử dụng thuốc chẹn beta.
- Hoặc kết hợp với thuốc chẹn beta ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với thuốc chẹn beta ở liều tối ưu.

Điều trị suy tim mạn tính:

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

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

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

Khuyến cáo khi bắt đầu điều trị hoặc khi điều chỉnh liều dùng cần đo nhiều lần nhịp tim, điện tâm đồ hoặc theo dõi lưu động 24 giờ.

Liều khởi đầu của ivabradine không nên vượt quá 5 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân dưới 75 tuổi. Sau ba đến bốn tuần điều trị, nếu bệnh nhân vẫn còn triệu chứng, nếu liều khởi đầu được dung nạp tốt và nếu nhịp tim lúc nghỉ vẫn trên 60 nhịp/phút, có thể tăng lên liều cao hơn tiếp theo ở bệnh nhân dùng 2,5 mg x 2 lần/ngày hoặc 5 mg x 2 lần/ngày. Liều duy trì không nên vượt quá 7,5 mg x 2 lần/ngày.

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

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

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim giảm xuống dưới 50 nhịp/phút khi nghỉ ngơi hoặc bệnh nhân gặp các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp, phải giảm liều dùng xuống kể cả liều thấp nhất 2,5 mg x 2 lần/ngày. Sau khi giảm liều, cần theo dõi nhịp tim. Phải ngừng điều trị nếu nhịp tim vẫn dưới 50 nhịp/phút hoặc vẫn còn các triệu chứng nhịp tim chậm mặc dù đã giảm liều.

Điều trị suy tim mạn tính:

Chỉ bắt đầu sử dụng ở những bệnh nhân suy tim ổn định. Các bác sĩ cần có kinh nghiệm trong điều trị suy tim mạn tính.

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

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

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

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi:

Ở bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn (2,5 mg x 2 lần/ngày) trước khi tăng liều nếu cần.

Suy thận:

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

Không có dữ liệu ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 15 mL/phút. Do đó, nên sử dụng thận trọng ivabradine ở đối tượng này.

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Cần thận trọng khi sử dụng ivabradine ở bệnh nhân suy gan vừa. Không chỉ định ivabradine cho bệnh nhân suy gan nặng, vì chưa

được nghiên cứu trên những đối tượng này và dự đoán nồng độ thuốc toàn thân sẽ tăng cao.

Trẻ em:

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

Đã có dữ liệu mô tả về dược lực học và dược động học nhưng chưa có khuyến cáo nào về liều dùng.

Cách dùng:

Phải uống thuốc hai lần mỗi ngày, ví dụ một lần vào buổi sáng và một lần vào buổi tối trong bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Nhịp tim lúc nghỉ dưới 70 nhịp/phút trước khi điều trị.
- Sốc tim.
- Nhồi máu cơ tim cấp tính.
- Hạ huyết áp nghiêm trọng ($< 90/50$ mmHg).
- Suy giảm chức năng gan nặng.
- Hội chứng nút xoang.
- Block xoang nhĩ.
- Suy tim cấp tính hoặc không ổn định.
- Phụ thuộc vào 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.
- Kết hợp với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 mạnh như thuốc kháng nấm nhóm azole (ketoconazole, itraconazole), kháng sinh macrolide (clarithromycin, erythromycin đường uống, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế HIV protease (nelfinavir, ritonavir) và nefazodone.
- Kết hợp với verapamil hoặc diltiazem là những thuốc ức chế CYP3A4 trung bình với đặc tính làm giảm nhịp tim.
- Phụ nữ có thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo đặc biệt:

Thiếu lợi ích trong kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính có triệu chứng:

Ivabradine chỉ được chỉ định để điều trị cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính có triệu chứng vì thuốc này không có hiệu quả trên tim mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do tim mạch).

Đo nhịp tim:

Do nhịp tim có thể dao động đáng kể theo thời gian, nên xem xét thực hiện đo nhiều lần nhịp tim, điện tâm đồ hoặc theo dõi lưu động 24 giờ khi xác định nhịp tim lúc nghỉ trước khi bắt đầu điều trị bằng ivabradine và cân nhắc điều chỉnh liều ở những bệnh nhân đang

điều trị. Điều này cũng áp dụng cho những bệnh nhân có nhịp tim chậm, đặc biệt khi giảm xuống dưới 50 nhịp/phút, hoặc sau khi giảm liều.

Rối loạn nhịp tim:

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

Ở những bệnh nhân điều trị bằng ivabradine, nguy cơ tiến triển rung nhĩ tăng lên. Rung nhĩ thường gặp hơn ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời amiodarone hoặc thuốc chống loạn nhịp nhóm I mạnh. Khuyến cáo thường xuyên theo dõi lâm sàng ở bệnh nhân được điều trị bằng ivabradine về sự xuất hiện của rung nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), cũng nên theo dõi 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).

Nên thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của rung nhĩ và khuyên họ liên hệ với bác sĩ nếu những dấu hiệu này xảy ra.

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

Bệnh nhân suy tim mạn tính với các khiếm khuyết dẫn truyền trong tâm thất (block nhánh trái, block nhánh phải) và rối loạn đồng bộ thất cần được theo dõi chặt chẽ.

Sử dụng ở bệnh nhân block nhĩ thất độ 2:

Không khuyến cáo ivabradine ở bệnh nhân block nhĩ thất độ 2.

Sử dụng ở bệnh nhân có nhịp tim chậm:

Không khởi đầu điều trị bằng ivabradine ở những bệnh nhân có nhịp tim lúc nghỉ dưới 70 nhịp/phút trước khi điều trị.

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

Kết hợp với thuốc chẹn kênh calci:

Chống chỉ định sử dụng đồng thời ivabradine với thuốc chẹn kênh calci làm giảm nhịp tim như verapamil hoặc diltiazem. Không nêu ra được dữ liệu an toàn nào khi kết hợp ivabradine với nitrat và thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridine như amlodipine. Tác dụng hiệp đồng khi kết hợp ivabradine với thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridine chưa được thiết lập.

Suy tim mạn tính:

Suy tim phải ổn định trước khi xem xét điều trị bằng ivabradine. Nên sử dụng ivabradine thận trọng cho bệnh nhân suy tim độ IV theo phân loại NYHA do dữ liệu đang còn hạn chế ở đối tượng này.

Đột quy:

Không khuyến cáo sử dụng ivabradine ngay sau khi bị đột quy vì không có dữ liệu trong trường hợp này.

Chức năng thị giác:

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

Thận trọng khi sử dụng:

Bệnh nhân hạ huyết áp:

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

Rung nhĩ – Rối loạn nhịp tim:

Không có bằng chứng về nguy cơ nhịp tim chậm (quá mức) trong phức hồi nhịp xoang khi bắt đầu chuyển nhịp bằng thuốc ở bệnh nhân được điều trị với ivabradine. Tuy nhiên, trong trường hợp không có nhiều dữ liệu, nên cân nhắc sốc điện chuyển nhịp không khẩn cấp trong 24 giờ sau liều ivabradine cuối cùng.

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

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

Giảm nhịp tim, do ivabradine, có thể làm nặng thêm tình trạng kéo dài khoảng QT, có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim nặng, đặc biệt là xoắn đỉnh.

Bệnh nhân tăng huyết áp cần điều chỉnh phương pháp điều trị huyết áp:

Trong thử nghiệm SHIFT, nhiều bệnh nhân bị tăng huyết áp hơn khi điều trị bằng ivabradine (7,1%) so với khi điều trị bằng giả dược (6,1%). Việc này xảy ra thường xuyên nhất ngay sau khi điều chỉnh phương pháp điều trị, chỉ là thoáng qua và không ảnh hưởng đến hiệu quả của ivabradine. Khi điều chỉnh phương pháp điều trị ở bệnh nhân suy tim mạn tính dùng ivabradine, nên theo dõi huyết áp trong thời gian thích hợp.

Tá dược

Sản phẩm này có chứa lactose, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai:

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

Thời kỳ có thai:

Không có hoặc có rất hạn chế dữ liệu về sử dụng ivabradine ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Những nghiên cứu này cho thấy tác dụng gây độc cho thai nhi và gây dị tật bẩm sinh. Nguy cơ tiềm ẩn đối với con người chưa xác định. Do đó, chống chỉ định ivabradine trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

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

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

Khả năng sinh sản:

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

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

Một nghiên cứu để đánh giá ảnh hưởng có thể có của ivabradine đối với khả năng lái xe đã được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh và không có sự thay đổi về khả năng lái xe được chứng minh. Tuy nhiên, thực tế sau khi thuốc lưu hành, đã có báo cáo về các trường hợp suy giảm khả năng lái xe do các triệu chứng thị giác. Ivabradine có thể gây ra hiện tượng chói sáng thoáng qua mà chủ yếu là đom đóm mắt. Cần tính đến khả năng xảy ra hiện tượng chói sáng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc trong những trường hợp có thể xảy ra sự thay đổi đột ngột về cường độ ánh sáng, đặc biệt là khi lái xe vào ban đêm.

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Tương tác dược lực học:

Không nên sử dụng đồng thời:

Thuốc làm kéo dài khoảng QT:

- Các thuốc nhóm tim mạch làm kéo dài khoảng QT (ví dụ: quinidine, disopyramide, bepridil, sotalol, ibutilide, amiodarone).
- Các thuốc không thuộc nhóm tim mạch làm kéo dài khoảng QT (ví dụ: pimozide, ziprasidone, sertindole, mefloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, erythromycin tiêm tĩnh mạch).

Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc nhóm tim mạch và thuốc không thuộc nhóm tim mạch làm kéo dài khoảng QT của tim với ivabradine vì kéo dài QT có thể nặng hơn do giảm nhịp tim. Nếu cần thiết phải phối hợp, nên theo dõi tim chặt chẽ.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

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

Tương tác dược động học:

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4):

Ivabradine chỉ được chuyển hóa bởi CYP3A4 và nó là chất ức chế rất yếu của cytochrom này. Ivabradine được chứng minh không ảnh hưởng đến chuyển hóa và nồng độ huyết tương của các chất nền CYP3A4 khác (chất ức chế nhẹ, trung bình và mạnh). Các chất ức chế và cảm ứng CYP3A4 có khả năng tương tác với ivabradine, ảnh hưởng đến chuyển hóa và dược động học của thuốc ở một mức độ đáng kể về mặt lâm sàng. Các nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc đã cho thấy chất ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ ivabradine

trong huyết tương, trong khi chất cảm ứng làm giảm nồng độ. Nồng độ ivabradine trong huyết tương tăng có thể liên quan đến nguy cơ nhịp tim chậm quá mức.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời:

Chống chỉ định sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh như thuốc chống nấm nhóm azole (ketoconazole, itraconazole), kháng sinh nhóm macrolide (clarithromycin, erythromycin đường uống, josamycin, telithromycin), chất ức chế HIV protease (nelfinavir, ritonavir) và nefazodone. Các chất ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazole (200 mg x 1 lần/ngày) và josamycin (1 g x 2 lần/ngày) làm tăng nồng độ trung bình trong huyết tương của ivabradine từ 7 đến 8 lần.

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình: các nghiên cứu tương tác cụ thể ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân cho thấy phối hợp ivabradine với các thuốc giảm nhịp tim diltiazem hoặc verapamil làm tăng nồng độ của ivabradine (AUC tăng từ 2 đến 3 lần) và làm giảm nhịp tim thêm 5 nhịp/phút. Chống chỉ định sử dụng đồng thời ivabradine với các thuốc này.

Không nên sử dụng đồng thời:

Nước bưởi: nồng độ ivabradine tăng gấp 2 lần sau khi dùng chung với nước bưởi. Do đó nên tránh uống nước ép bưởi.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

- Thuốc ức chế CYP3A4 trung bình: có thể cân nhắc sử dụng đồng thời ivabradine với các chất ức chế CYP3A4 trung bình khác (ví dụ fluconazole) với liều khởi đầu 2,5 mg x 2 lần/ngày và nếu nhịp tim lúc nghỉ trên 70 nhịp/phút, và theo dõi nhịp tim.
- Chất cảm ứng CYP3A4: Các chất cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, barbiturate, phenytoin, *Hypericum perforatum* [St John's Wort]) có thể làm giảm hoạt tính và nồng độ của ivabradine. Có thể cần điều chỉnh liều ivabradine khi sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A4. Phối hợp ivabradine 10 mg x 2 lần/ngày với St John's Wort đã cho thấy AUC của ivabradine giảm một nửa. Nên hạn chế uống St John's Wort trong thời gian điều trị bằng ivabradine.

Các thuốc dùng đồng thời khác:

Các nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc cho thấy không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng của các thuốc sau đây đối với dược động học và dược lực học của ivabradine: thuốc ức chế bơm proton (omeprazole, lansoprazole), sildenafil, chất ức chế HMG CoA reductase (simvastatin), thuốc chẹn kênh calci dihydropyridine (amlodipine, lacidipine), digoxin và warfarin. Ngoài ra, không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng của ivabradine đối với dược động học của simvastatin, amlodipine, lacidipine, trên dược động học và dược lực học của digoxin, warfarin và dược lực học của aspirin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng quan trọng ở giai đoạn III, các thuốc sau đây thường được kết hợp với ivabradine mà không có bằng chứng về sự an toàn: thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng angiotensin II, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, thuốc kháng aldosterone, nitrat tác dụng ngắn và dài, thuốc ức chế HMG CoA reductase, fibrat, thuốc ức chế bơm proton, thuốc điều trị đái tháo đường đường uống, aspirin và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.

Trẻ em:

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

Tương kỵ

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Ivabradine đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng với gần 45.000 người tham gia.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất với ivabradine là hiện tượng chói sáng (đom đóm mắt) và nhịp tim chậm, phụ thuộc vào liều dùng và liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc.

Danh sách các phản ứng có hại:

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

Mắt: Hiện tượng chói sáng (đom đóm mắt).

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Thần kinh: Đau đầu, thường trong tháng đầu điều trị. Chóng mặt, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Mắt: Nhìn mờ.

Tim: Nhịp tim chậm, block nhĩ thất độ 1 (kéo dài khoảng PQ trên điện tâm đồ), ngoại tâm thu thất, rung nhĩ.

Mạch máu: Huyết áp không thể kiểm soát.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

Máu và hệ thống lympho: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng acid uric máu.

Thần kinh: Ngất, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Mắt: Song thị, khiếm thị.

Tai và mê đạo: Chóng mặt.

Tim: Đánh trống ngực, ngoại tâm thu trên thất.

Mạch máu: Hạ huyết áp, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đau bụng.

Da và mô dưới da: Phù mạch, phát ban.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Co thắt cơ.

Toàn thân và tại chỗ: Suy nhược, có thể liên quan đến nhịp tim chậm. Mệt mỏi, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Xét nghiệm: Tăng creatinin máu, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

Da và mô dưới da: Ban đỏ, ngứa, mày đay.

Toàn thân và tại chỗ: Khó chịu, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$)

Tim: Block nhĩ thất độ 2, block nhĩ thất độ 3. Hội chứng nút xoang.

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 nên được điều trị triệu chứng chuyên khoa. Trong trường hợp nhịp tim chậm kèm theo kém dung nạp về huyết động, có thể cân nhắc điều trị triệu chứng bằng các thuốc kích thích beta tiêm tĩnh mạch như isoprenaline. Có thể đặt máy tạo nhịp tim tạm thời nếu cần thiết.

DUỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: C01EB17.

Cơ chế tác dụng:

Ivabradine là một thuốc giảm nhịp tim chuyên biệt, hoạt động bằng cách ức chế có chọn lọc và đặc hiệu đối với dòng I_f của trung tâm tạo nhịp tim, dòng ion này kiểm soát quá trình khử cực tâm trương tự phát trong nút xoang và điều hòa nhịp tim. Các tác động trên tim của thuốc đặc hiệu đối với nút xoang mà không ảnh hưởng đến thời gian dẫn truyền trong tâm nhĩ, nhĩ thất hoặc trong thất, sự co bóp cơ tim hoặc sự tái cực thất.

Ivabradine cũng có thể tương tác với dòng I_h vòng mạc gần giống với dòng I_f tim. Nó tham gia vào độ phân giải tạm thời của hệ thống thị giác, bằng cách giảm phản ứng của võng mạc đối với các kích thích ánh sáng chói. Trong các trường hợp kích thích (như thay đổi nhanh chóng về độ sáng), ivabradine ức chế một phần I_h làm cơ sở cho các hiện tượng chói sáng mà bệnh nhân có thể thường gặp. Hiện tượng chói sáng (đom đóm mắt) được mô tả là tăng độ sáng thoáng qua trong một vùng giới hạn của thị trường.

Tác dụng dược lực học:

Đặc tính dược lực học chính của ivabradine ở người là làm giảm nhịp tim phụ thuộc vào liều dùng cụ thể. Phân tích mức độ giảm nhịp tim với liều lên đến 20 mg x 2 lần/ngày cho thấy có xu hướng đạt tác dụng ổn định phù hợp 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 khi nghỉ ngơi và khi tập thể dục. Điều này dẫn đến giảm gánh nặng của tim và giảm nhu cầu tiêu thụ oxy của cơ tim. Ivabradine không ảnh hưởng đến sự dẫn truyền trong tim, sự co bóp (không có tác dụng giảm co bóp cơ tim) hoặc sự tái cực của tâm thất:

- Trong các nghiên cứu điện sinh lý lâm sàng, ivabradine không ảnh hưởng đến thời gian dẫn truyền nhĩ thất hoặc trong thất hoặc thay đổi khoảng QT.
- Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái (phân suất tổng máu thất trái (LVEF) từ 30 đến 45%), ivabradine không có bất kỳ ảnh hưởng có hại nào lên LVEF.

DUỢC ĐỘNG HỌC

Trong điều kiện sinh lý, ivabradine được giải phóng nhanh chóng từ viên nén và rất dễ tan trong nước (> 10 mg/mL). Ivabradine là đồng phân đối quang S không có chuyển dạng sinh học được chứng minh *in vivo*. Dẫn xuất N-desmethylated của ivabradine đã được xác định là chất chuyển hóa có hoạt tính chính ở người.

Hấp thu và sinh khả dụng:

Ivabradine được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn sau khi uống với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 giờ khi đói. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén bao phim là khoảng 40%, do tác dụng qua ruột và gan lần đầu.

Thức ăn làm chậm hấp thu khoảng 1 giờ, và tăng nồng độ trong huyết tương từ 20 đến 30%. Khuyến cáo sử dụng thuốc trong các bữa ăn để giảm sự thay đổi nồng độ giữa các cá thể.

Phân bố:

Ivabradine liên kết với khoảng 70% protein huyết tương và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân gần 100 L. Nồng độ tối đa trong huyết tương khi dùng thuốc lâu dài ở liều khuyến cáo 5 mg x 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:

Ivabradine được chuyển hóa mạnh qua gan và ruột bằng cách oxy hóa chỉ qua cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Chất chuyển hóa có hoạt tính chính là dẫn xuất N-desmethylated (S 18982) với nồng độ khoảng 40% hoạt chất ban đầu. Sự chuyển hóa của chất chuyển hóa có hoạt tính này cũng liên quan đến CYP3A4. Ivabradine có ái lực yếu với CYP3A4, không gây cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4 rõ về mặt lâm sàng và do đó không có khả năng thay đổi chuyển hóa hoặc nồng độ trong huyết tương của các chất nền CYP3A4. Ngược lại, các chất ức chế và cảm ứng mạnh 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% AUC) trong huyết tương và thời gian bán thải hiệu quả là 11 giờ. Tổng độ thanh thải khoảng 400 mL/phút và độ thanh thải thận khoảng 70 mL/phút. Sự bài tiết của các chất chuyển hóa qua phân và nước tiểu tương tự nhau. Khoảng 4% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Tuyến tính/không tuyến tính:

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

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi:

Không thấy có sự khác biệt về dược động học (AUC và C_{max}) giữa bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) hoặc bệnh nhân rất cao tuổi (≥ 75 tuổi) và tất cả đối tượng.

Suy thận:

Tác động của suy thận (độ thanh thải creatinin từ 15 đến 60 mL/phút) lên dược động học của ivabradine rất nhỏ, liên quan đến độ thanh thải qua thận thấp (khoảng 20%) so với thải trừ toàn thể của cả ivabradine và chất chuyển hóa chính S 18982.

Suy gan:

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child Pugh lên đến 7) AUC của ivabradine và chất chuyển hóa có hoạt tính chính tự do cao hơn khoảng 20% so với những người có chức năng gan bình thường. Không có đủ dữ liệu để đưa ra kết luận ở bệnh nhân suy gan vừa. Không có sẵn dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em:

Đặc điểm dược động học của ivabradine ở trẻ em suy tim mạn tính từ 6 tháng đến dưới 18 tuổi tương tự như dược động học được mô tả ở người lớn khi áp dụng cách điều chỉnh liều dựa trên tuổi và cân nặng.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD):

Phân tích mối quan hệ PK/PD cho thấy nhịp tim giảm gần như tuyến tính khi tăng nồng độ ivabradine và S 18982 trong huyết tương đối với liều lên đến 15-20 mg x 2 lần/ngày. Ở liều cao hơn, nhịp tim giảm không còn tỷ lệ thuận với nồng độ ivabradine trong huyết tương và có xu hướng đạt đến mức ổn định. Nồng độ ivabradine tăng cao có thể xảy ra khi kết hợp ivabradine với các chất ức chế CYP3A4 mạnh, có thể làm giảm nhịp tim quá mức mặc dù nguy cơ này giảm với các chất ức chế CYP3A4 trung bình. Mối quan hệ PK/PD của ivabradine ở trẻ em suy tim mạn tính từ 6 tháng đến dưới 18 tuổi tương tự như mối quan hệ PK/PD được mô tả ở người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.