

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NADY-IVA 5

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

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Để xa tầm tay trẻ em.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất: Ivabradin 5 mg

(Dưới dạng Ivabradin hydroclorid 5,39 mg)

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, maltodextrin, colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat, hypromellose, macrogol 6000, bột talc, titan dioxyd.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim hình oval, màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị triệu chứng 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:

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

Điều trị suy tim mạn tính (NYHA độ II - độ IV) có rối loạn chức năng tâm thu, ở bệnh nhân nhịp xoang và nhịp tim ≥ 75 nhịp/ phút, kết hợp với điều trị tiêu chuẩn bao gồm cả điều trị với thuốc chẹn beta hoặc khi chống chỉ định hay không dung nạp thuốc chẹn beta.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

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

Nên quyết định bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều điều trị khi có sẵn các phép đo nhịp tim, điện tâm đồ hoặc theo dõi nhịp tim lưu động 24 giờ.

- Liều khởi đầu: không được vượt quá 5 mg x 2 lần/ ngày ở bệnh nhân dưới 75 tuổi.
- Sau 3-4 tuần điều trị, nếu bệnh nhân vẫn còn triệu chứng, liều ban đầu được dung nạp tốt và nhịp tim lúc nghỉ vẫn trên 60 nhịp/ phút, thì có thể tăng liều 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 được vượt quá 7,5 mg x 2 lần/ ngày.

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

Ngoài ra, nên xem xét ngừng điều trị nếu chỉ có đáp ứng triệu chứng hạn chế và nhịp tim khi nghỉ ngơi giảm xuống không liên quan lâm sàng trong vòng 3 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, thì liều phải được giảm xuống liều thấp nhất 2,5 mg x 2 lần/ ngày (một nửa viên 5 mg x 2 lần/ ngày). Sau khi giảm liều, cần theo dõi nhịp tim.

Phải ngừng điều trị nếu nhịp tim vẫn dưới 50 nhịp/ phút hoặc các triệu chứng nhịp tim chậm vẫn tồn tại mặc dù đã giảm liều.

Điều trị suy tim mạn tính

Việc điều trị chỉ được bắt đầu ở bệnh nhân suy tim ổn định. Bác sĩ điều trị nên có kinh nghiệm trong điều trị suy tim mạn tính.

- Liều khởi đầu thông thường: 5 mg x 2 lần/ ngày.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Sau 2 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 (một viên 5 mg x 2 lần/ ngày) nếu nhịp tim lúc nghỉ liên tục dưới 50 nhịp/ phút hoặc trong có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc hạ huyết áp.

- Nếu nhịp tim từ 50-60 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, liều phải được 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 liều lên liều trên 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.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Nên cân nhắc liều thấp hơn ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi: 2,5 mg x 2 lần/ ngày (tức là một nửa viên 5 mg x 2 lần/ ngày) trước khi điều chỉnh tăng liều lên nếu cần.

Suy thận

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

Không có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/ phút. Do đó, nên dùng ivabradin một cách thận trọng ở những đối tượng này.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Cần thận trọng khi dùng ivabradin cho bệnh nhân suy gan trung bình. Chống chỉ định dùng ivabradin cho bệnh nhân suy gan nặng, vì thuốc này chưa được nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân này và dự đoán sẽ gia tăng phơi nhiễm toàn thân nhiều hơn.

Trẻ em

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

Cách dùng:

Uống 2 lần mỗi ngày, một lần vào buổi sáng và một lần vào buổi tối trong bữa ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với ivabradin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Nhịp tim khi nghỉ ngơi 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
- Hội chứng nút xoang bệnh lý
- Nghẽn nhĩ thất
- Suy tim cấp tính hoặc không ổn định
- Phụ thuộc máy tạo nhịp tim (nhịp tim bắt buộc được tạo ra do duy nhất máy tạo nhịp tim)
- Đau thắt ngực không ổn định
- Nghẽn nhĩ thất độ 3
- Kết hợp với các chất ức chế cytochrom P450 3A4 mạnh như thuốc kháng nấm azol (ketoconazol, itraconazol), kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin dùng đường uống, josamycin, telithromycin), chất ức chế HIV protease (nelfinavir, ritonavir) và nefazodon.
- Kết hợp với verapamil hoặc diltiazem là những chất ức chế CYP3A4 vừa phải có đặc tính làm giảm nhịp tim.
- Phụ nữ mang thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Cảnh báo đặc biệt

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

Ivabradin chỉ được chỉ định để điều trị triệu chứng các cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính vì ivabradin không có lợi ích trên kết quả tim mạch (ví dụ: 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 đo nhịp tim liên tục, đo điện tâm đồ hoặc theo dõi nhịp tim lưu động 24 giờ khi xác định nhịp tim lúc nghỉ trước khi bắt đầu điều trị với ivabradin và khi cần nhắc điều chỉnh liều ở bệnh nhân đang điều trị với ivabradin. Đo nhịp tim cũng áp dụng cho những bệnh nhân có nhịp tim chậm, đặc biệt khi nhịp tim giảm xuống dưới 50 nhịp/ phút, hoặc sau khi giảm liều.

Rối loạn nhịp tim

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

Ở bệnh nhân điều trị bằng ivabradin, tăng nguy cơ rung nhĩ. Rung nhĩ thường gặp hơn ở những bệnh nhân dùng đồng thời amiodaron hoặc thuốc chống loạn nhịp nhóm I. Nên thường xuyên theo dõi bệnh nhân được điều trị bằng ivabradin về sự xuất hiện của rung nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), bao gồm theo dõi điện tâm đồ nếu có chỉ định (ví dụ: trong trường hợp đau thắt ngực trầm trọng hơn, tim đập nhanh, mạch không đều). Thông báo cho bệnh nhân các dấu hiệu và triệu chứng của rung nhĩ để bệnh nhân có thể liên hệ với bác sĩ của họ ngay nếu các dấu hiệu và triệu chứng xảy ra. Nếu rung nhĩ trong quá trình điều trị, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi tiếp tục điều trị bằng ivabradin.

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

Sử dụng ở bệnh nhân có nghẽn nhĩ thất độ 2

Không khuyến cáo dùng ivabradin ở những bệnh nhân bị nghẽn nhĩ thất độ 2.

Sử dụng cho bệnh nhân có nhịp tim chậm

Không bắt đầu ivabradin ở bệnh nhân có nhịp tim nghỉ ngơi trước khi điều trị dưới 70 nhịp/ phút. Nếu trong thời gian điều trị, nhịp tim lúc nghỉ ngơi 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, thì phải điều chỉnh liều giảm xuống hoặc ngừng điều trị nếu nhịp tim dưới 50 nhịp/ phút hoặc các triệu chứng nhịp tim chậm vẫn còn.

Kết hợp với thuốc chẹn kênh canxi

Chống chỉ định dùng đồng thời ivabradin với thuốc chẹn kênh canxi làm giảm nhịp tim như verapamil hoặc diltiazem. Không có vấn đề an toàn nào được nêu ra khi kết hợp ivabradin với nitrat và thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridin như amlodipin. Tác dụng hiệp đồng của ivabradin kết hợp với thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridin chưa được xác định.

Suy tim mạn tính

Tình trạng suy tim phải ổn định trước khi xem xét điều trị bằng ivabradin. Nên thận trọng khi dùng ivabradin cho bệnh nhân suy tim phân loại IV theo NYHA do có dữ liệu hạn chế trong nhóm bệnh nhân này.

Đột quy

Việc sử dụng ivabradin không được khuyến cáo ngay sau khi bị đột quy vì không có dữ liệu trong những trường hợp này.

Chức năng nhìn

Ivabradin ảnh hưởng đến chức năng võng mạc. Không có bằng chứng về tác dụng độc hại của ivabradin khi điều trị 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 khi dùng ivabradin ở những bệnh nhân bị viêm võng mạc sắc tố.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Thận trọng khi sử dụng

Bệnh nhân bị hạ huyết áp

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

Rung nhĩ - Rối loạn nhịp tim

Không có bằng chứng về nguy cơ nhịp tim chậm (quá mức) hướng đến nhịp xoang khi bắt đầu chuyển nhịp bằng thuốc ở bệnh nhân điều trị với ivabradin. Tuy nhiên, nên cân nhắc chuyển nhịp bằng sốc điện không khẩn cấp 24 giờ sau liều ivabradin cuối cùng.

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

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

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

Bệnh nhân tăng huyết áp cần điều chỉnh huyết áp.

Khi thay đổi điều trị ở bệnh nhân suy tim mạn tính được điều trị bằng ivabradin, huyết áp phải được theo dõi ở một khoảng thời gian thích hợp.

Liên quan tá dược lactose

Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hay rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này do thành phần thuốc có chứa lactose.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

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

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

Sử dụng thuốc cho 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 thời kỳ cho con bú.

Những phụ nữ cần dùng ivabradin nên ngừng cho con bú bằng sữa mẹ và chọn cách cho con bú khác.

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

Ivabradin không có ảnh hưởng đến hiệu suất lái xe ở người khỏe mạnh. Tuy nhiên, các trường hợp suy giảm khả năng lái xe do các triệu chứng trên thị giác đã được báo cáo. Ivabradin có thể gây ra hiện tượng phát sáng thoáng qua chủ yếu là đom đóm mắt. Cần tính đến khả năng xảy ra hiện tượng phát sáng khi lái xe hoặc vận hành máy móc trong những trường hợp có thể xảy ra sự thay đổi cường độ ánh sáng đột ngột, đặc biệt là khi lái xe vào ban đêm.

Ivabradin không ảnh hưởng đến khả năng vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác dược lực học

Không nên dùng đồng thời

Các thuốc gây kéo dài khoảng QT

- Thuốc tim mạch gây kéo dài khoảng QT (vd: quinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).

- Thuốc không liên quan đến tim mạch gây kéo dài khoảng QT (vd: pimozid, ziprasidon, sertindol, mefloquin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, erythromycin tiêm tĩnh mạch).

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Nên tránh dùng đồng thời ivabradin với các thuốc gây kéo dài khoảng QT liên quan tim mạch và không liên quan tim mạch vì kéo dài khoảng QT có thể trầm trọng hơn do giảm nhịp tim. Nếu sự kết hợp là cần thiết, cần theo dõi tim chặt chẽ.

Thận trọng khi dùng đồng thời

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

Tương tác dược động học

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin chỉ được chuyển hóa bởi CYP3A4 và nó là một chất ức chế rất yếu cytochrom này. Ivabradin không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa và nồng độ trong 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 thể tương tác với ivabradin và ảnh hưởng đến chuyển hóa và dược động học của ivabradin ở một mức độ đáng kể về mặt lâm sàng. Chất ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ ivabradin trong huyết tương, trong khi chất cảm ứng làm giảm nồng độ này. Nồng độ ivabradin trong huyết tương tăng có thể liên quan đến nguy cơ nhịp tim chậm quá mức.

Chống chỉ định dùng đồng thời

Dùng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh: thuốc kháng nấm azol (ketoconazol, itraconazol), kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin dùng đường uống, josamycin, telithromycin), chất ức chế HIV protease (nelfinavir, ritonavir) và nefazodon. Các chất ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazol (200 mg x 1 lần/ ngày) và josamycin (1 g x 2 lần/ ngày) làm tăng phơi nhiễm trung bình trong huyết tương của ivabradin từ 7-8 lần.

Các chất ức chế CYP3A4 vừa phải: ivabradin với các thuốc giảm nhịp tim là diltiazem hoặc verapamil làm tăng phơi nhiễm với ivabradin (AUC tăng từ 2-3 lần) và làm giảm thêm nhịp tim 5 nhịp/ phút. Chống chỉ định dùng đồng thời ivabradin với các thuốc này.

Không nên dùng đồng thời

Nước bưởi chùm: phơi nhiễm ivabradin tăng gấp 2 lần sau khi dùng chung với nước bưởi chùm. Do đó nên tránh uống nước bưởi chùm khi dùng thuốc này.

Dùng đồng thời với các biện pháp phòng ngừa

- Ức chế CYP3A4 vừa phải: có thể cân nhắc dùng đồng thời ivabradin với các chất ức chế CYP3A4 vừa phải khác (ví dụ fluconazol) với liều khởi đầu 2,5 mg x 2 lần/ ngày và nếu nhịp tim lúc nghỉ trên 70 nhịp/ phút, có theo dõi nhịp tim.

- Cảm ứng CYP3A4: Chất cảm ứng CYP3A4 (ví dụ: rifampicin, barbiturat, phenytoin, *Hypericum perforatum* [St John's Wort]) có thể làm giảm tác động và phơi nhiễm của ivabradin. Khi dùng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể cần điều chỉnh liều ivabradin. Kết hợp ivabradin 10 mg x 2 lần/ ngày với St John's Wort làm giảm một nửa AUC của ivabradin. Nên hạn chế dùng St John's Wort trong thời gian điều trị với ivabradin.

Dùng đồng thời khác

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 ivabradin: thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, chất ức chế HMG CoA reductase (simvastatin), thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridin (amlodipin, lacidipin), digoxin và warfarin.

Ngoài ra, không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng của ivabradin đối với dược động học của simvastatin, amlodipin, lacidipin, trên dược động học và dược lực học của digoxin, warfarin và dược lực học của aspirin.

Trẻ em

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất với ivabradin: hiện tượng phát sáng (đom đóm mắt) và nhịp tim chậm, phụ thuộc vào liều lượng và liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn mắt: Hiện tượng phát sáng (đom đóm mắt).

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu, thường trong tháng đầu điều trị. Chóng mặt, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Rối loạn mắt: Nhìn mờ.

Rối loạn tim: Nhịp tim chậm, nghẽn nhĩ thất độ 1 (ECG kéo dài khoảng PQ), ngoại tâm thu thất, rung nhĩ.

Rối loạn mạch máu: Không kiểm soát được huyết áp.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Rối loạn hệ bạch huyết và máu: Tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng acid uric máu.

Rối loạn hệ thần kinh: Ngất, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Rối loạn mắt: Song thị, khiếm thị.

Rối loạn tai và mê đạo: Chóng mặt.

Rối loạn tim: Tim đập nhanh, ngoại tâm thu trên thất.

Rối loạn mạch máu: Hạ huyết áp, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.

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

Rối loạn da và mô dưới da: Phù mạch, phát ban.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Co cơ.

Các rối loạn 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.

Các xét nghiệm cận lâm sàng: Tăng creatinin trong máu. ECG kéo dài khoảng QT.

Hiếm gặp, $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$

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

Các rối loạn toàn thân và tại chỗ: Khó chịu, có thể liên quan đến nhịp tim chậm.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10\ 000$

Rối loạn tim: nghẽn nhĩ thất độ 2, nghẽn nhĩ thất độ 3. Hội chứng nút xoang bệnh lý.

“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc”

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng

Quá liều có thể dẫn đến nhịp tim chậm quá mức và kéo dài.

Điều trị

Nhịp tim chậm quá mức cần được điều trị triệu chứng trong môi trường chăm sóc đặc biệt. Trong trường hợp nhịp tim chậm với khả năng dung nạp huyết động kém, có thể xem xét điều trị triệu chứng bao gồm các thuốc kích thích beta tiêm tĩnh mạch như isoprenalin. Dùng điện thế tạo nhịp tim tạm thời có thể được tiến hành nếu cần thiết.

12. THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh tim mạch, các chế phẩm thuốc tim mạch khác.

Mã ATC: C01EB17.

Cơ chế tác động

Ivabradin là tác nhân làm giảm nhịp tim, tác động bằng cách ức chế chọn lọc và trực tiếp kênh I_f mà kiểm soát sự khử cực tâm trương tự động của nút xoang và điều hòa nhịp tim. Các tác động trên tim là đặc hiệu đối với nút xoang mà không ảnh hưởng đến thời gian dẫn truyền trong tâm nhĩ, nhĩ thất hoặc trong tâm thất, cũng không ảnh hưởng đến sức co bóp của cơ tim hoặc sự tái cực của tâm thất.

Ivabradin cũng có thể tương tác với dòng điện vông mạc I_h gần giống với dòng điện tim I_f . Nó tham gia vào thời gian phân giải của hệ thị giác, bằng cách rút ngắn đáp ứng của võng mạc đối với các kích thích ánh sáng chói. Trong các tình huống kích hoạt (ví dụ như

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



thay đổi độ sáng nhanh), sự ức chế một phần I_h bởi ivabradin làm cơ sở cho các hiện tượng phát sáng mà đôi khi bệnh nhân có thể gặp phải. Hiện tượng phát sáng (đom đóm mắt) được mô tả là tăng cường độ sáng nhất thời trong một vùng giới hạn của trường thị giác.

Tác dụng dược lực học

Đặc tính dược lực học chính của ivabradin ở người là làm giảm nhịp tim phụ thuộc liều dùng. Phân tích mức giảm nhịp tim với liều lên đến 20 mg x 2 lần/ ngày cho thấy xu hướng tác dụng ổn định thích hợp với việc giảm nguy cơ nhịp tim chậm quá mức dưới 40 nhịp/phút.

Ở liều khuyến cáo thông thường, nhịp tim giảm khoảng 10 nhịp/ phút khi nghỉ ngơi và trong khi tập thể dục. Điều này dẫn đến giảm khối lượng công việc của tim và tiêu thụ oxy cơ tim. Ivabradin không ảnh hưởng đến sự dẫn truyền trong tim, sự co bóp (tác dụng co bóp không phải tiêu cực) hoặc sự tái cực của tâm thất:

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

Đặc tính dược động học

Trong điều kiện sinh lý, ivabradin được phóng thích nhanh từ viên nén bao phim và rất dễ tan trong nước (> 10 mg/ ml).

Ivabradin là đồng phân đối hình S (S-enantiomer) không có biến đổi sinh học được chứng minh *in vivo*. Dẫn xuất N-desmethylated của ivabradin là chất chuyển hóa có hoạt tính chính ở người.

Hấp thu

Ivabradin 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 khoảng 40%, do hiệu ứng vượt qua lần đầu ở ruột và gan.

Thức ăn làm chậm hấp thu khoảng 1 giờ, và tăng phơi nhiễm trong huyết tương từ 20-30%. Khuyến cáo dùng thuốc trong bữa ăn để giảm sự thay đổi mức độ phơi nhiễm trong mỗi cá nhân.

Phân bố

Ivabradin liên kết với protein huyết tương khoảng 70% và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là gần 100 lít. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi dùng thuốc mạn tính 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

Ivabradin được chuyển hóa nhiều ở gan và ruột bằng cách oxy hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Chất chuyển hóa có hoạt tính chính là dẫn xuất N-desmethylated (S 18982) với mức phơi nhiễm khoảng 40% so với hoạt chất gốc. Sự chuyển hóa của chất chuyển hóa có hoạt tính này cũng liên quan đến CYP3A4. Ivabradin có ái lực thấp với CYP3A4, không cho thấy cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4 có liên quan về mặt lâm sàng và do đó không có khả năng làm thay đổi chuyển hóa cơ chất của CYP3A4 hoặc nồng độ trong huyết tương. Ngược lại, các chất ức chế và cảm ứng mạnh có thể ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ ivabradin trong huyết tương.

Thải trừ

Ivabradin được thải trừ với thời gian bán thải chính là 2 giờ (70-75% của AUC) và thời gian bán thải hiệu quả là 11 giờ. Tổng độ thanh thải khoảng 400 ml/ phút và độ thanh thải qua thận khoảng 70 ml/ phút. Sự bài tiết của các chất chuyển hóa xảy ra ở mức độ tương tự qua phân và nước tiểu. Khoảng 4% liều uống được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Dược động học trên nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi: không có sự khác biệt về dược động học (AUC và C_{max}) giữa bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) hoặc rất cao tuổi (≥ 75 tuổi) và toàn bộ các đối tượng.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Suy thận: tác động của suy thận (độ thanh thải creatinin từ 15-60 ml/ phút) lên dược động học của ivabradin là tối thiểu, độ thanh thải qua thận đóng góp ít (khoảng 20%) vào tổng thải trừ của ivabradin và chất chuyển hóa chính của nó (S 18982).

Suy gan: ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child Pugh lên đến 7) AUC không giới hạn của ivabradin và chất chuyển hóa có hoạt tính chính cao hơn khoảng 20% so với người có chức năng gan bình thường. Không đủ dữ liệu để đưa ra kết luận ở bệnh nhân suy gan trung bình. Không có sẵn dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

13. ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT, QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 14 viên; Hộp 2 vỉ x 14 viên; Hộp 4 vỉ x 14 viên; Hộp 6 vỉ x 14 viên.
Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 6 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên.
Hộp 1 chai 60 viên; Hộp 1 chai 180 viên.

14. HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 2/9

ĐT: (028) 38687347

930C4, đường C, khu công nghiệp Cát Lái, cụm 2, phường Thạnh Mỹ Lợi, TP. Thủ Đức, TP. Hồ Chí Minh.

Ngày 28 tháng 03 năm 2024

TỔNG GIÁM ĐỐC



Thanh
Huỳnh Nguyên Thanh