

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TADARIX 5 MG
TADARIX 7,5 MG



- *Để xa tầm tay trẻ em.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*
- *Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.*

THÀNH PHẦN

TADARIX 5 MG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Ivabradine hydrochloride 5,39 mg tương đương Ivabradine 5 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Maize starch, Maltodextrin, Silica colloidal anhydrous, Opadry II orange 31F240016.

TADARIX 7,5 MG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Ivabradine hydrochloride 8,085 mg tương đương Ivabradine 7,5 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Maize starch, Maltodextrin, Silica colloidal anhydrous, Opadry II orange 31F240016.

DẠNG BÀO CHẾ

TADARIX 5 MG

Viên nén bao phim có màu cam nhạt, hình viên nang, hai mặt lõm, một mặt viên có khắc vạch.

TADARIX 7,5 MG

Viên nén bao phim màu cam nhạt, hình tròn, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính

Ivabradine được chỉ định điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính ở bệnh nhân người lớn bệnh động mạch vành kèm nhịp xoang bình thường và nhịp tim ≥ 70 nhịp/phút (beat per minute - bpm). Ivabradine được chỉ định trong trường hợp:

- ở người lớn dung nạp không ổn định hoặc bị chống chỉ định sử dụng thuốc nhóm chẹn beta (beta-blockers).
- hoặc trong phối hợp với beta-blockers ở bệnh nhân được kiểm soát không đầy đủ với một liều beta-blocker tối ưu.

Điều trị suy tim mạn

Ivabradine được chỉ định trong suy tim mạn cấp độ II đến IV theo phân loại của NYHA kèm rối loạn tâm thu, ở bệnh nhân nhịp xoang và nhịp tim ≥ 75 bpm, phối hợp với trị liệu chuẩn bao gồm trị liệu với beta-blocker hoặc khi chống chỉ định trị liệu với beta-blocker hoặc không dung nạp.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều lượng

Đối với liều lượng khác nhau, có các loại viên nén bao phim chứa 2,5 mg, 5 mg và 7,5 mg ivabradine.

Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính

Quyết định khởi đầu sử dụng hoặc chuẩn độ liều sau khi đo nhịp tim từng loạt, điện tâm đồ (ECG) hoặc máy đo nhịp tim (không nằm 1 chỗ) liên tục 24 giờ.

Liều ivabradine khi bắt đầu không nên vượt quá 5 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân dưới 75 tuổi. Sau 3 đến 4 tuần điều trị, nếu triệu chứng vẫn còn, nếu liều khởi đầu được dung nạp tốt và nếu nhịp tim khi nghỉ ngơi vẫn còn trên 60 bpm, có thể tăng liều đến liều có hàm lượng kế tiếp cao hơn ở bệnh nhân dùng 2,5 mg x 2 lần/ngày hoặc 5 mg x 2 lần/ngày.

Liều duy trì không vượt quá 7,5 mg x 2 lần/ngày.

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

Ngoài ra, nên cân nhắc dừng điều trị nếu chỉ có đáp ứng triệu chứng hạn chế và khi trên lâm sàng không giảm nhịp tim khi nghỉ ngơi trong vòng 3 tháng.

Trong quá trình điều trị, nếu nhịp tim giảm dưới 50 bpm khi nghỉ ngơi hoặc bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như choáng váng, mệt mỏi hoặc tụt huyết áp, liều dùng buộc phải giảm xuống đến liều thấp nhất là 2,5 mg x 2 lần/ngày (một nửa viên 5 mg x 2 lần/ngày). Sau khi giảm liều, nên theo dõi nhịp tim. Buộc phải dừng điều trị nếu nhịp tim vẫn còn dưới 50 bpm hoặc vẫn còn các triệu chứng của nhịp tim chậm mặc dù đã giảm liều.

Điều trị suy tim mạn

Điều trị được khởi đầu chỉ ở bệnh nhân có suy tim ổn định. Khuyến nghị rằng bác sỹ điều trị phải có kinh nghiệm trong việc kiểm soát suy tim mạn.

Liều khởi đầu khuyến cáo thông thường của ivabradine là 5 mg x 2 lần/ngày. Sau 2 tuần điều trị, liều dùng có thể tăng đến 7,5 mg x 2 lần/ngày nếu nhịp tim khi nghỉ ngơi vẫn còn dai dẳng trên 60 bpm hoặc giảm xuống 2,5 mg x 2 lần/ngày (nửa viên 5 mg x 2 lần/ngày) nếu nhịp tim khi nghỉ ngơi vẫn còn dai dẳng dưới 50 bpm hoặc trong trường hợp các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như choáng váng, mệt mỏi hoặc tụt huyết áp. Nếu nhịp tim giữa 50 và 60 bpm, nên duy trì liều dùng 5 mg x 2 lần/ngày.

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

Buộc ngừng điều trị nếu nhịp tim vẫn còn dưới 50 bpm hoặc các triệu chứng nhịp tim chậm dai dẳng.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

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

Suy thận

Không cần thiết chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận và có độ thanh thải creatinine trên 15 ml/phút. Không có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 15 ml/phút. Vì vậy, sử dụng ivabradine thận trọng cho đối tượng này.

Suy gan

Không cần thiết chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Thận trọng khi sử dụng ivabradine cho bệnh nhân suy gan vừa. Chống chỉ định sử dụng ivabradine cho bệnh nhân suy gan nặng, vì không có nghiên cứu trong đối tượng này và tăng hấp thu toàn thân đã được biết trước.

Trẻ em

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

Dữ liệu trong phần Dược động học và Dược lực học không khuyến cáo sử dụng thuốc này cho trẻ em.

Cách dùng

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với thành phần hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược có trong công thức thuốc.
- Nhịp tim khi nghỉ ngơi dưới 70 nhịp/phút trước khi điều trị
- Sốc tim
- Nhồi máu cơ tim cấp
- Tụt huyết áp nặng (< 90/50 mmHg)
- Suy gan nặng
- Hội chứng suy nút xoang
- Block xoang nhĩ
- Suy tim cấp hoặc không ổn định
- Phụ thuộc vào máy tạo nhịp tim
- Đau thắt ngực không ổn định
- Block nhĩ-thất độ 3
- Phối hợp với các thuốc ức chế mạnh cytochrome P450 3A4 như thuốc kháng nấm nhóm azole (ketoconazole, itraconazole), thuốc kháng sinh nhóm macrolide (clarithromycin, erythromycin dùng đường uống, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế HIV protease (nelfinavir, ritonavir) và nefazodone.
- Phối hợp với verapamil hoặc diltiazem là những thuốc ức chế trung bình CYP3A4 có đặc tính làm giảm nhịp tim.
- Phụ nữ có thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng sinh sản nhưng không sử dụng các biện pháp ngừa thai phù hợp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo đặc biệt

Thiếu các lợi ích trên kết cục lâm sàng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính có triệu chứng

Ivabradine chỉ được chỉ định điều trị đau thắt ngực ổn định mạn tính có triệu chứng vì ivabradine không có lợi ích trên các kết cục tim mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do tim mạch).

Do nhịp tim

Nhịp tim có thể dao động đáng kể theo thời gian, do nhịp tim liên tục, điện tâm đồ (ECG) hoặc kiểm soát nhịp tim liên tục 24 giờ mà không phải nằm 1 chỗ nên được cân nhắc khi xác định nhịp tim khi nghỉ ngơi trước khi khởi đầu điều trị với ivabradine và ở bệnh nhân đang được điều trị với ivabradine khi cần thiết chỉnh liều. Áp dụng tương tự cho bệnh nhân có nhịp tim thấp, đặc biệt khi nhịp tim giảm dưới 50 bpm, hoặc sau khi giảm liều.

Rối loạn nhịp tim

Ivabradine không có hiệu quả trong điều trị hoặc dự phòng rối loạn nhịp tim và dường như mất tác dụng khi nhịp tim nhanh (nhịp nhanh tâm thất hoặc nhịp nhanh trên thất). Vì vậy, không khuyến cáo ivabradine cho bệnh nhân rung nhĩ hoặc rối loạn nhịp tim khác có tác động đến chức năng nút xoang.

Ở bệnh nhân được điều trị với ivabradine, tăng nguy cơ phát triển rung nhĩ. Rung nhĩ xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân sử dụng đồng thời amiodarone hoặc thuốc chống loạn nhịp nhóm I. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thường xuyên về rung nhĩ (dai dẳng hoặc bộc phát) ở bệnh nhân được điều trị với ivabradine, theo dõi nhịp tim trên ECG nếu lâm sàng chỉ định (trong trường hợp đau thắt ngực trầm trọng thêm, đánh trống ngực, nhịp tim không đều). Thông báo cho bệnh nhân các dấu hiệu và triệu chứng của rung nhĩ và khuyên bệnh nhân liên hệ bác sĩ nếu các dấu hiệu và triệu chứng rung nhĩ xảy ra. Nếu rung nhĩ phát triển trong thời gian điều trị, cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ khi tiếp tục điều trị ivabradine nên được xem xét lại cẩn thận.

Theo dõi cẩn thận bệnh nhân suy tim mạn với khiếm khuyết dẫn truyền trong thất (block nhánh trái, block nhánh phải) và rối loạn đồng bộ tâm thất.

Sử dụng cho bệnh nhân block nhĩ-thất mức độ 2

Không khuyến cáo sử dụng ivabradine cho bệnh nhân block nhĩ-thất mức độ 2.

Sử dụng cho bệnh nhân có nhịp tim chậm

Bắt buộc không được khởi đầu điều trị với ivabradine cho bệnh nhân có nhịp tim khi nghỉ ngơi dưới 70 nhịp/phút trước khi điều trị.

Trong quá trình điều trị, nếu nhịp tim khi nghỉ ngơi giảm kéo dài dưới 50 bpm hoặc bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như choáng váng, mệt mỏi hoặc tụt huyết áp, buộc phải chuẩn độ liều giảm hoặc ngừng điều trị nếu nhịp tim dưới 50 bpm hoặc các triệu chứng của nhịp tim chậm kéo dài.

Phối hợp với thuốc chẹn kênh calcium

Chống chỉ định sử dụng đồng thời ivabradine với thuốc chẹn kênh calcium làm giảm nhịp tim như verapamil hoặc diltiazem. Không có hậu quả gì khi phối hợp ivabradine với nitrates và thuốc chẹn kênh calcium nhóm dihydropyridine như amlodipine. Hiệu quả thêm vào khi phối hợp ivabradine với thuốc chẹn kênh calcium nhóm dihydropyridine chưa được thiết lập.

Suy tim mạn

Suy tim phải ở tình trạng ổn định trước khi cân nhắc điều trị với ivabradine. Sử dụng ivabradine thận trọng ở bệnh nhân suy tim nhóm IV theo phân loại của NYHA do dữ liệu hạn chế ở nhóm đối tượng này.

Đột quỵ

Không khuyến cáo sử dụng ivabradine ngay lập tức sau khi bị đột quỵ vì không có dữ liệu trong các tình huống này.

Chức năng thị giác

Ivabradine ảnh hưởng đến chức năng võng mạc. Không có bằng chứng của độc tính trên võng mạc khi sử dụng ivabradine lâu dài. Cân nhắc dừng điều trị nếu giảm chức năng thị giác. Thận trọng ở bệnh nhân bị viêm võng mạc sắc tố.

Thận trọng khi sử dụng

Bệnh nhân bị tụt huyết áp

Dữ liệu hạn chế ở bệnh nhân tụt huyết áp nhẹ đến vừa phải, vì vậy, sử dụng ivabradine thận trọng ở bệnh nhân này. Chống chỉ định sử dụng ivabradine ở bệnh nhân tụt huyết áp trầm trọng (huyết áp < 90/50 mmHg).

Rung nhĩ - Rối loạn nhịp tim

Không có bằng chứng về nguy cơ (quá mức) nhịp tim chậm khi trở về nhịp xoang khi sốc điện chuyển nhịp khi khởi đầu ở bệnh nhân được điều trị với ivabradine. Tuy nhiên, khi không có dữ liệu lớn, cân nhắc sốc điện chuyển nhịp 24 giờ sau khi dùng liều ivabradine cuối cùng.

Sử dụng ở bệnh nhân có hội chứng QT bẩm sinh hoặc được điều trị với thuốc làm kéo dài QT

Nên tránh sử dụng ivabradine ở các bệnh nhân có hội chứng QT bẩm sinh hoặc được điều trị với thuốc kéo dài khoảng QT. Nếu phối hợp này là cần thiết, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng tim mạch.

Giảm nhịp tim, do ivabradine, có thể làm trầm trọng thêm sự kéo dài khoảng QT, có thể dẫn đến loạn nhịp nghiêm trọng, đặc biệt là xoắn đỉnh.

Bệnh nhân tăng huyết áp cần phải thay đổi điều trị về huyết áp

Trong thử nghiệm SHIFT, nhiều bệnh nhân có cơn tăng huyết áp khi điều trị với ivabradine hơn (7,1%) khi so sánh với bệnh nhân điều trị với giả dược (6,1%). Những giai đoạn này chủ yếu xảy ra thoáng qua trong thời gian ngắn ngay sau khi thay đổi điều trị huyết áp, và không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của ivabradine. Khi thay đổi điều trị trên những bệnh nhân suy tim mạn tính được điều trị với ivabradine, nên theo dõi huyết áp trong khoảng thời gian thích hợp.

Tá dược

Do viên nén có chứa lactose, các bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng sản phẩm này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo

Các thuốc kéo dài khoảng QT

- Các thuốc 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 dùng đường tĩnh mạch).

Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc tim mạch và thuốc không thuộc nhóm tim mạch làm kéo dài khoảng QT với ivabradine do sự kéo dài khoảng QT có thể trầm trọng hơn do giảm tần số tim. Nếu sự phối hợp này là cần thiết, cần theo dõi chặt chẽ chức năng tim

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng

Thuốc lợi tiểu làm giảm kali (thuốc lợi tiểu thiazide 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 tim, kết quả của sự phối hợp hạ kali máu và giảm nhịp tim là một yếu tố nền khởi phát rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hay do dùng thuốc.

Tương tác dược động học

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradine được chuyển hóa chỉ bởi CYP3A4 và nó là một chất ức chế rất yếu của cytochrome này. Ivabradine được chứng minh là không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa và nồng độ trong huyết tương của các chất nền CYP3A4 khác (các chất ức chế nhẹ, vừa và mạnh). Các chất ức chế và các chất gây cảm ứng CYP3A4 tương tác với ivabradine và ảnh hưởng đến sự chuyển hóa và dược động học một cách đáng kể trên lâm sàng. Các nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc đã cho thấy các chất ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ ivabradine trong huyết tương,

trong khi các chất gây cảm ứng làm giảm nồng độ này. Tăng nồng độ của ivabradine trong huyết tương có thể liên quan đến nguy cơ chậm nhịp tim quá mức.

Sử dụng đồng thời là chống chỉ định

Phối hợp với các chất ức chế mạnh CYP3A4 như thuốc kháng nấm nhóm azole (ketoconazole, itraconazole), thuốc kháng sinh macrolide (clarithromycin, erythromycin đường uống, josamycin, telithromycin), các chất ức chế HIV protease (nelfinavir, ritonavir) và nefazodone là chống chỉ định. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazole (200 mg một lần mỗi ngày) và josamycin (1 g hai lần mỗi ngày) làm tăng nồng độ ivabradine trong huyết tương lên 7 đến 8 lần.

Các chất ức chế trung bình CYP3A4: các nghiên cứu đặc hiệu về tương tác thuốc tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đã chứng minh sự phối hợp ivabradine với các thuốc làm giảm tần số tim diltiazem hoặc verapamil dẫn đến kết quả làm tăng nồng độ ivabradine (tăng 2 đến 3 lần diện tích dưới đường cong (AUC)) và làm giảm tần số tim thêm 5 nhịp/phút. Không khuyến cáo việc sử dụng đồng thời ivabradine với những thuốc này.

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo

Nước ép bưởi chùm: nồng độ ivabradine tăng 2 lần khi sử dụng cùng với nước ép bưởi. Do đó nên giới hạn sử dụng nước ép bưởi trong quá trình điều trị với ivabradine.

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng

Các chất ức chế trung bình CYP3A4: Sử dụng đồng thời ivabradine với các chất ức chế trung bình CYP3A4 khác (ví dụ fluconazole) có thể được cân nhắc ở liều khởi đầu 2,5 mg hai lần mỗi ngày và nếu tần số tim lúc nghỉ trên 70 nhịp/phút, với sự giám sát tần số tim.

Các chất gây cảm ứng CYP3A4: Các chất gây cảm ứng CYP3A4 (ví dụ: rifampicin, barbiturate, phenytoin, *Hypericum perforatum* [St John's Wort]) có thể làm giảm nồng độ và mức độ hoạt động của ivabradine. Việc sử dụng đồng thời các chất gây cảm ứng CYP3A4 có thể cần phải điều chỉnh liều của ivabradine. Sử dụng đồng thời ivabradine 10 mg hai lần một ngày với St John's Wort đã cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) của ivabradine giảm một nửa. Sử dụng St John's Wort nên được giới hạn trong khi điều trị với ivabradine.

Những phối hợp khác

Các nghiên cứu đặc hiệu trên tương tác thuốc-thuốc đã chứng minh không có ảnh hưởng đáng kể nào trên lâm sàng của các thuốc sau trên dược động học và dược lực học của ivabradine: các thuốc ức chế bơm proton (omeprazole, lansoprazole), sildenafil, các chất ức chế HMG CoA reductase (simvastatin), các thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridine (amlodipine, lacidipine), digoxin và warfarin. Thêm vào đó, không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào của ivabradine trên dược động học của simvastatin, amlodipine, lacidipine, 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 quan trọng những thuốc sau đây đã được thường xuyên phối hợp với ivabradine mà không có bằng chứng nghi ngại nào liên quan đến các vấn đề về an toàn: các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng angiotensin II, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, thuốc kháng aldosterone, nitrate tác dụng nhanh và tác dụng kéo dài, các thuốc ức chế HMG CoA reductase, fibrates, thuốc ức chế bơm proton, thuốc đái tháo đường dùng đường uống, aspirin và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.

Trẻ em

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

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

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

Phụ nữ có khả năng có thai

Phụ nữ có khả năng có thai cần sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp trong suốt quá trình điều trị.

Phụ nữ mang thai

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

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản. Những nghiên cứu này đã chỉ ra hậu quả gây nhiễm độc thai nhi và quái thai. Những nguy cơ này trên người chưa được biết đến. Do đó, chống chỉ định sử dụng 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 sử dụng ivabradine trong thời gian cho con bú.

Phụ nữ cần điều trị với ivabradine nên dùng cho con bú, và chọn phương pháp ăn khác cho con.

Khả năng sinh sản

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

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

Một nghiên cứu thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh nhằm đánh giá ảnh hưởng của ivabradine trên khả năng lái xe cho thấy không có thay đổi nào được ghi nhận. Tuy nhiên, các trường hợp ảnh hưởng đến khả năng lái xe do các tác dụng trên thị giác đã được báo cáo trong khi lưu hành. Ivabradine có thể tạm thời gây ra hiện tượng chói mắt. Khả năng xuất hiện hiện tượng chói mắt nên được lưu ý 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Ivabradine đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng với gần 45.000 người tham gia. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất với ivabradine, hiện tượng chói sáng (phosphenes) và chậm nhịp tim, phụ thuộc liều và liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc.

Bảng liệt kê các tác dụng bất lợi

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

Phân loại hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng liên quan
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Không phổ biến	Tăng bạch cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không phổ biến	Tăng acid uric máu
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Đau đầu, thường trong tháng điều trị đầu tiên

Phân loại hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng liên quan
		Chóng mặt, có thể liên quan đến chậm nhịp tim
	Không phổ biến*	Ngất, có thể liên quan đến chậm nhịp tim
Rối loạn thị giác	Rất phổ biến	Hiện tượng chói sáng (phosphenes)
	Phổ biến	Mờ mắt
	Không phổ biến*	Nhìn đôi Suy giảm thị giác
Rối loạn tai và mê đạo	Không phổ biến	Mất thăng bằng
Rối loạn tim	Phổ biến	Nhịp tim chậm Block nhĩ thất độ 1 (kéo dài khoảng PQ trên điện tâm đồ) Ngoại tâm thu thất Rung nhĩ
		Dánh trống ngực, ngoại tâm thu trên thất
		Block nhĩ thất độ 2, block nhĩ thất độ 3
		Rối loạn chức năng nút xoang
	Không phổ biến	
Rối loạn mạch	Phổ biến	Huyết áp không được kiểm soát
	Không phổ biến*	Hạ huyết áp, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Không phổ biến	Khó thở
Rối loạn hệ tiêu hóa	Không phổ biến	Buồn nôn
		Táo bón
		Tiêu chảy
		Đau bụng*
Rối loạn da và mô dưới da	Không phổ biến*	Phù mạch
		Phát ban
	Hiếm*	Ban đỏ
		Viêm da
		Nổi mào đay
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Không phổ biến	Chuột rút
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	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

Phân loại hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng liên quan
Nghiên cứu	Không phổ biến	Tăng creatinin máu
		Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ

* Tần suất được tính từ các nghiên cứu lâm sàng cho các biến cố bất lợi nhận được từ các báo cáo tự nguyện.

Mô tả các phản ứng bất lợi

Hiện tượng chói sáng (phosphenes) đã được báo cáo bởi 14,5% bệnh nhân, được mô tả là hiện tượng tăng cường cường độ sáng thoáng qua trong khu vực hạn chế của tầm nhìn. Chúng thường là do sự thay đổi đột ngột về cường độ ánh sáng. Hiện tượng chói sáng có thể được mô tả như một vầng hào quang, sự phân ly hình ảnh (hiệu ứng lóa sáng hoặc vụn hoa), ánh sáng màu rực rỡ, hoặc đa hình ảnh (kéo dài sự tồn tại hình ảnh trên võng mạc). Sự khởi phát của hiện tượng chói sáng thường trong vòng hai tháng đầu điều trị sau đó có thể tái diễn. Hiện tượng chói sáng thường được báo cáo là có cường độ nhẹ đến trung bình. Tất cả hiện tượng chói sáng đều tự hết trong hoặc sau điều trị, trong đó đa số (77,5%) tự hết trong quá trình điều trị. Ít hơn 1% số bệnh nhân thay đổi thói quen hàng ngày của họ hoặc ngưng điều trị liên quan đến hiện tượng chói sáng.

Nhịp tim chậm đã được báo cáo bởi 3,3% số bệnh nhân, đặc biệt là trong 2-3 tháng đầu điều trị. 0,5% bệnh nhân có nhịp tim chậm nhỏ hơn hoặc bằng 40 nhịp/phút.

Trong nghiên cứu SIGNIFY, hiện tượng rung nhĩ đã được quan sát ở 5,3% bệnh nhân sử dụng ivabradine so với 3,8% bệnh nhân thuộc nhóm chứng. Trong một phân tích gộp trên tất cả các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có kiểm soát pha II/III kéo dài ít nhất 3 tháng với sự tham gia của trên 40000 bệnh nhân, tỉ lệ mắc chứng rung nhĩ là 4,86% ở bệnh nhân điều trị bằng ivabradine so với 4,08% ở nhóm đối chứng, tương ứng với tỉ lệ nguy cơ là 1,26, 95% CI [1.15-1.39].

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc đã được cấp phép là quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất cứ phản ứng bất lợi có nghi ngờ nào qua hệ thống thông tin thuốc quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

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

Cách xử lý

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

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý điều trị: Thuốc điều trị bệnh tim mạch

Mã ATC: C01EB17

Cơ chế tác động

Ivabradine là chất làm giảm chuyên biệt tần số 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 sự khử cực tâm trương tự phát ở nút xoang và điều hòa tần số tim. Tác dụng trên tim của thuốc là đặc hiệu với nút xoang mà không có ảnh hưởng tới các thời gian dẫn truyền trong nhĩ, nhĩ - thất, trong thất cũng như không có ảnh hưởng tới sự tái cực thất hoặc tới sự co cơ tim.

Ivabradine cũng có thể tương tác với dòng I_h ở võng mạc mà 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 lọi.

Trong các trường hợp được kích thích (ví dụ: thay đổi nhanh chóng độ sáng) thì việc ivabradine ức chế một phần dòng I_h làm nền tảng cho hiện tượng chói sáng có thể gặp ở bệnh nhân. Hiện tượng chói sáng (phosphenes) được mô tả như sự tăng chói sáng tạm thời ở một vùng nhất định của thị trường.

Tác dụng dược lực học

Đặc tính dược lực học chủ yếu của ivabradine ở người là sự giảm tần số tim đặc hiệu phụ thuộc vào liều lượng. Phân tích sự giảm tần số tim với các 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, tần số tim giảm khoảng 10 nhịp mỗi phút lúc nghỉ và trong lúc luyện tập. Điều này dẫn tới làm giảm gánh nặng khi tim hoạt động và giảm nhu cầu oxygen cho cơ tim.

Ivabradine không có ảnh hưởng tới sự dẫn truyền trong tim, tới sự co bóp tim (không có tác dụng ức chế sự co sợi cơ tim) hoặc tới 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 chỉnh sửa đoạn QT trên điện tâm đồ.
- Với bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thất trái (phân suất tổng máu của thất trái giữa 30% và 45%), ivabradine không có ảnh hưởng có hại nào đối với phân suất tổng máu.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Hiệu quả chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của ivabradine được nghiên cứu trong 5 thử nghiệm mù đôi, phân nhóm ngẫu nhiên (3 so với giả dược, 1 so với atenolol, 1 so với amlodipine). Những thử nghiệm này bao gồm tổng cộng 4.111 bệnh nhân có đau thắt ngực ổn định mạn tính, trong số này có 2.617 người uống ivabradine.

Ivabradine với liều mỗi lần 5mg, mỗi ngày 2 lần, có hiệu lực trên các thông số làm test gắng sức trong vòng 3-4 tuần điều trị. Hiệu lực cũng được khẳng định với liều mỗi lần 7,5mg, ngày 2 lần. Đặc biệt, lợi ích tăng thêm với liều trên 5 mg, mỗi ngày 2 lần được xác định qua nghiên cứu so sánh với thuốc tham chiếu (so sánh với atenolol): tổng thời gian gắng sức vào cuối liệu tăng khoảng 1 phút sau một tháng điều trị với liều mỗi lần 5mg, ngày 2 lần và được cải thiện thêm khoảng 25 giây sau khi điều trị thêm 3 tháng với liều tăng lên mỗi lần 7,5mg, ngày 2 lần. Trong nghiên cứu này, các lợi ích chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của ivabradine được xác định trên bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Hiệu lực của liều 5 và 7,5 mg mỗi ngày 2 lần là nhất quán qua các nghiên cứu về các thông số test gắng sức (tổng thời gian gắng sức, thời gian cho đến khi đau ngực buộc phải ngừng gắng sức, thời gian cho đến khi xuất hiện cơn đau thắt ngực, thời gian cho đến khi xuất hiện đoạn ST chênh xuống 1mm) và kết hợp với giảm khoảng 70% tần số các cơn đau thắt ngực. Chế độ uống ivabradine 2 lần mỗi ngày đã cho hiệu lực không thay đổi trong 24 giờ.

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, so sánh với giả dược trên 889 bệnh nhân cho thấy ivabradine khi phối hợp với atenolol 50 mg/ngày 1 lần cho thấy mang lại hiệu quả cộng thêm trên tất cả các chỉ số của test gắng sức ngay cả ở thời điểm nồng độ 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, thấy ivabradine không có hiệu lực cộng thêm khi phối hợp với amlodipine 10mg/ngày 1 lần vào thời điểm nồng độ của thuốc ở mức thấp nhất (12 giờ sau khi uống thuốc), nhưng có hiệu lực cộng thêm vào thời điểm nồng độ của thuốc ở mức cao nhất (3-4 giờ sau khi uống).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược trên 1277 bệnh nhân, ivabradine cho thấy hiệu quả cộng thêm đáng kể có ý nghĩa thống kê trong việc đáp ứng điều trị (được xác định là việc giảm ít nhất 3 cơn đau thắt ngực mỗi tuần và/hoặc tăng thời gian xuất hiện ST chênh xuống 1mm ít nhất 60 giây trong test gắng sức) khi phối hợp với amlodipine 5mg/ngày 1 lần hoặc nifedipine GITS 30mg/ngày 1 lần vào thời điểm nồng độ của thuốc ở mức thấp nhất (12 giờ sau khi uống ivabradine) trong 6 tuần điều trị (Tỉ lệ chênh = 1,3, 95%CI [1,0-1,7]; $p=0,012$). Đối với tiêu chí phụ trong test gắng sức, ivabradine không cho hiệu quả cộng thêm vào thời điểm nồng độ của thuốc ở mức thấp nhất nhưng cho hiệu quả cộng thêm ở thời điểm nồng độ của thuốc ở mức cao nhất (3-4 giờ sau khi uống ivabradine).

Hiệu lực của ivabradine được duy trì trong suốt thời gian điều trị 3 hoặc 4 tháng trong các thử nghiệm về hiệu quả điều trị. Không có bằng chứng về dung nạp được lý học (mất hiệu lực) xảy ra trong quá trình điều trị hoặc hiện tượng dội ngược (rebound) sau khi ngừng thuốc đột ngột. Tác dụng chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của ivabradine 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 gắng sức. Tác dụng của thuốc này trên huyết áp và trên sự dẻo kháng mạch ngoại biên hầu như không có và không có ý nghĩa lâm sàng.

Sự giảm tần số tim kéo dài đã được chứng minh với bệnh nhân dùng ivabradine trong ít nhất 1 năm ($n = 713$). Không nhận thấy thuốc này có ảnh hưởng tới chuyển hóa glucose và lipid.

Hiệu lực của ivabradine chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ cũng được xác định trên bệnh nhân tiểu đường ($n = 457$) với các thông số an toàn tương tự khi so sánh với dân số chung.

Một nghiên cứu lớn, nghiên cứu BEAUTIFUL, đã được tiến hành trên 10.917 bệnh nhân có bệnh động mạch vành và rối loạn chức năng thất trái ($LVEF < 40\%$), trên nền trị liệu tối ưu với 86,9% bệnh nhân dùng các thuốc chẹn beta. Tiêu chí đánh giá chính là tổ hợp các biến cố tử vong do tim mạch, nhập viện vì nhồi máu cơ tim cấp hoặc nhập viện vì suy tim mới mắc hoặc suy tim tiến triển. Nghiên cứu này cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ các biến cố chính giữa nhóm dùng ivabradine so với nhóm chứng (nguy cơ tương đối ivabradine: giả dược 1,00, $p=0,945$).

Trong phân nhóm các bệnh nhân có triệu chứng đau thắt ngực được lựa chọn ngẫu nhiên ($n=1.507$), không xác định được sự khác biệt về độ an toàn liên quan đến tỷ lệ tử vong do tim mạch, nhập viện vì nhồi máu cơ tim cấp hoặc suy tim (ivabradine 12,0% so với nhóm chứng 15,5%, $p=0,05$).

Nghiên cứu quy mô lớn SIGNIFY đã được tiến hành trên 19.102 bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành và không bị suy tim ($LVEF > 40\%$), trên nền liệu pháp điều trị tối ưu. Người ta đã sử dụng một liệu pháp điều trị với liều cao hơn liều được phê duyệt (liều khởi đầu là 7,5mg hai lần một ngày (5mg hai lần mỗi ngày nếu tuổi của bệnh nhân ≥ 75) và tăng liều lên tới 10mg hai lần một ngày). Tiêu chí đánh giá hiệu quả chính là sự kết hợp tỉ lệ tử vong tim mạch hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Nghiên cứu này đã cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ tiêu chí phối hợp chính (PCE) của nhóm sử dụng ivabradine khi so sánh với nhóm chứng (nguy cơ tương đối ivabradine/nhóm chứng là 1,08, $p=0,917$). Nhịp tim chậm đã được báo cáo chiếm 17,9% số bệnh nhân thuộc nhóm sử dụng ivabradine (so với 2,1% thuộc nhóm giả dược). Trong nghiên cứu này, 7,1% bệnh nhân sử dụng verapamil, diltiazem hoặc chất ức chế mạnh CYP 3A4.

Trong một phân nhóm bệnh nhân đau thắt ngực chỉ định trước, đã quan sát thấy có sự tăng nhẹ có ý nghĩa thống kê về tiêu chí phối hợp chính (PCE) trên bệnh nhân đau thắt ngực mức độ CCS độ II hoặc cao hơn tại điểm nền ($n=12049$) (tỉ lệ hàng năm là 3,4% so với 2,9%, nguy cơ

tương đối giữa ivabradine và nhóm chứng là 1,18, $p=0,018$). Tuy nhiên, không thấy sự tăng này ở phân nhóm toàn bộ bệnh nhân đau thắt ngực mức độ CCS ≥ 1 ($n=14286$) (nguy cơ tương đối ivabradine/nhóm chứng là 1,11, $p=0,110$).

Liều cao hơn so với liều được phê duyệt được sử dụng trong nghiên cứu này đã không giải thích đầy đủ được những kết quả trên.

Nghiên cứu SHIFT là nghiên cứu quốc tế lớn, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi có kiểm chứng, tiến hành trên 6505 bệnh nhân trưởng thành có kèm suy tim ổn định mạn tính (từ 4 tuần trở lên), độ suy tim NYHA từ II đến IV, có phân suất tống máu thất trái giảm ($LVEF \leq 35\%$) và tần số tim lúc nghỉ ≥ 70 nhịp/phút.

Bệnh nhân đã sử dụng các thuốc điều trị suy tim theo điều trị chuẩn gồm thuốc chẹn beta (89%), thuốc ức chế men chuyển (ƯCMC) và/hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensine (ƯCTT) (91%), thuốc lợi tiểu (83%), thuốc kháng aldosterone (60%). Ở nhóm ivabradine, 67% bệnh nhân được điều trị với liều ivabradine 7,5 mg, 2 lần/ngày. Thời gian theo dõi trung bình là 22,9 tháng. Việc điều trị với ivabradine làm giảm nhịp tim trung bình khoảng 15 nhịp/phút so với mức nhịp tim ban đầu là 80 nhịp/phút. Sự khác biệt về nhịp tim giữa 2 nhánh điều trị bằng ivabradine và nhóm chứng là 10,8 nhịp/phút ở ngày thứ 28; 9,1 nhịp/phút ở tháng thứ 12 và 8,3 nhịp/phút ở tháng thứ 24.

Nghiên cứu này đã cho thấy sự giảm đáng kể trên lâm sàng, rõ rệt và có ý nghĩa thống kê nguy cơ tương đối (18%) các tiêu chí chính là tử vong do tim mạch và nhập viện vì suy tim tăng nặng (Tỉ số rủi ro: 0,82, 95%CI (0,75; 0,90) – $p<0,0001$); lợi ích này thấy rõ sau 3 tháng khởi trị. Giảm nguy cơ tuyệt đối là 4,2%. Những kết quả đạt được trên các tiêu chí chính chủ yếu là do hiệu quả của thuốc trên suy tim, nhập viện do suy tim tăng nặng (nguy cơ tuyệt đối giảm 4,7%) và tử vong do suy tim (nguy cơ tuyệt đối giảm 1,1%).

Hiệu quả điều trị trên các tiêu chí chính, các phân nhóm của nó và trên các tiêu chí phụ.

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Giả được (N=3264) n (%)	Tỉ số rủi ro [95% CI]	Giá trị p
Tiêu chí chính	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Các phân nhóm trong tiêu chí				
- Tử vong do tim mạch	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Nhập viện do tình trạng suy tim trở nên trầm trọng	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Các tiêu chí phụ:				
- Tử vong do mọi nguyên nhân	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Tử vong do suy tim	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Nhập viện do mọi nguyên nhân	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Nhập viện do nguyên nhân tim mạch	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Sự cải thiện trong các tiêu chí đánh giá chính nhất quán theo giới, phân loại NYHA, suy tim do nguyên nhân thiếu máu cục bộ hay không do thiếu máu và tiền sử tiểu đường hay tăng huyết áp.

Trong phân nhóm bệnh nhân có nhịp tim ≥ 75 nhịp/phút ($n = 4.150$), quan sát thấy tiêu chí đánh giá chính giảm mạnh 24% (Tỉ số rủi ro: 0,76; 95% CI (0,68; 0,85) – $p<0,0001$) và ở các tiêu chí phụ khác, bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân (Tỉ số rủi ro: 0,83, 95% CI (0,72; 0,96) – $p=0,0109$) và tử vong do tim mạch (Tỉ số rủi ro: 0,83, 95% CI (0,71; 0,97) – $p=0,0166$).

Trong phân nhóm bệnh nhân này, độ an toàn của ivabradine tương đương với toàn bộ nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Quan sát thấy hiệu quả cải thiện đáng kể tiêu chí chính ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc chẹn beta (Tỉ số rủi ro: 0,85; 95% CI (0,76; 0,94)). Trong phân nhóm bệnh nhân có nhịp tim ≥ 75 nhịp/phút và đang được điều trị chẹn beta liều đích theo khuyến cáo, không quan sát thấy lợi ích đáng kể trên các tiêu chí chính (Tỉ số rủi ro: 0,97; 95% CI (0,74; 1,28)) và trên các tiêu chí phụ, bao gồm nhập viện do suy tim tăng nặng (Tỉ số rủi ro: 0,79; 95% CI (0,56; 1,10) hoặc tử vong do suy tim (Tỉ số rủi ro: 0,69; 95% CI (0,31; 1,53)).

Phân độ NYHA cải thiện có ý nghĩa vào thời điểm đánh giá cuối cùng, 887 (28%) bệnh nhân ở nhóm dùng ivabradine được cải thiện so với 776 (24%) bệnh nhân ở nhóm chứng ($p=0,001$).

Trẻ em

Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả được tiến hành trên 116 bệnh nhi (17 bệnh nhi từ 6-12 tháng tuổi, 36 bệnh nhi từ 1-3 tuổi và 63 bệnh nhi từ 3-18 tuổi có suy tim mạn tính và bệnh cơ tim giãn đã được điều trị tối ưu, 74 bệnh nhi được dùng thêm ivabradine (tỷ lệ 2:1).

Liều dùng khởi đầu là 0,02 mg/kg thể trọng 2 lần mỗi ngày (đối với nhóm 6-12 tháng tuổi), 0,05 mg/kg thể trọng 2 lần mỗi ngày (đối với nhóm 1-3 tuổi và 3-18 tuổi có cân nặng dưới 40kg). Liều dùng được điều chỉnh tùy thuộc vào đáp ứng điều trị với liều tối đa 0,2mg/kg mỗi ngày tương ứng. Trong nghiên cứu này, ivabradine được sử dụng dưới dạng lỏng dùng đường uống hoặc viên nén 2 lần mỗi ngày. Sự không khác biệt về mặt dược động học của 2 dạng bào chế đã được thể hiện trong nghiên cứu cắt ngang 2 giai đoạn ngẫu nhiên nhãn mở trên 24 người lớn tình nguyện khỏe mạnh. Việc giảm 20% nhịp tim, không có chậm nhịp, đã được ở 69,9% bệnh nhân nhóm ivabradine so với 12,2% bệnh nhân nhóm giả được trong suốt quá trình chỉnh liều 2-8 tuần (Tỉ số rủi ro: E=17,24,95%CI [5,91; 50,30]).

Liều trung bình của ivabradine cho phép mức giảm nhịp tim 20% là $0,13 \pm 0,04$ mg/kg thể trọng x 2 lần mỗi ngày, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg thể trọng x 2 lần mỗi ngày và $4,1 \pm 2,2$ mg/kg thể trọng x 2 lần mỗi ngày tương ứng với các nhóm tuổi 6-12 tháng, 1-3 tuổi và 3-18 tuổi có cân nặng dưới 40kg, và 3-18 tuổi có cân nặng trên 40kg.

Phân suất tổng máu thất trái tăng trung bình từ 31,8% lên 45,3% tại tháng thứ 12 ở nhóm ivabradine so với 35,4% lên 42,3% ở nhóm giả được. Có sự cải thiện về phân độ NYHA ở 37,7% bệnh nhân trong nhóm ivabradine so với 25% bệnh nhân ở nhóm giả được. Những sự cải thiện này không có ý nghĩa thống kê.

Hồ sơ về độ an toàn, qua 1 năm, cho thấy tương tự với những điều đã được mô tả ở bệnh nhân suy tim mạn tính người lớn.

Hiệu quả lâu dài của ivabradine trên sự tăng trưởng, dậy thì và phát triển chung cũng như hiệu quả lâu dài của việc điều trị với ivabradine lúc nhỏ trong việc làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong do tim mạch hiện chưa được nghiên cứu.

Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (EMA) đã miễn việc nộp kết quả nghiên cứu với ivabradine từ tất cả các nghiên cứu trên đối tượng trẻ em trong điều trị đau thắt ngực.

Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu đã miễn việc nộp kết quả nghiên cứu với ivabradine trên đối tượng trẻ em từ 0-6 tháng tuổi trong việc điều trị suy tim mạn tính.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Trong điều kiện sinh lý, ivabradine được phóng thích nhanh khỏi viên nén và tan mạnh trong nước (>10 mg/ml). Ivabradine là đồng phân đối hình S không có chuyển dạng sinh học đã được chứng minh trên *in vivo*. Dẫn chất khử methyl tại vị trí N của ivabradine được xác định là chất chuyển hóa chính có hoạt tính chủ yếu trên người.

Hấp thu và sinh khả dụng

Ivabradine 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 chuyển hóa lần đầu tại ruột và gan.

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

Phân bố

Ivabradine gắn khoảng 70% vào protein huyết tương và thể tích phân bố trong trạng thái ổn định gần 100 lít. Nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống lâu dài liều khuyến cáo (mỗi lần 5mg, ngày 2 lần) là 22 ng/mL (CV = 29%). Nồng độ trung bình trong huyết tương là 10 ng/mL ở trạng thái ổn định (CV = 38%).

Chuyển hóa

Ivabradine được chuyển hoá mạnh qua gan và ruột, bằng cách oxy hóa chỉ qua cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Chất chuyển hóa chính có hoạt tính là dẫn xuất khử methyl tại vị trí N (S 18982) với nồng độ khoảng 40% của hoạt chất ivabradine ban đầu. Sự chuyển hóa của chất chuyển hóa có hoạt tính này cũng qua CYP3A4. Ivabradine có ái lực yếu với CYP 3A4, không ức chế hoặc gây cảm ứng rõ rệt CYP3A4, vì vậy ít có khả năng là ivabradine đã làm thay đổi sự chuyển hoá 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 nồng độ của ivabradine trong huyết tương.

Thải trừ

Ivabradine được thải trừ với thời gian bán thải chính là 2 giờ (70 - 75% của diện tích dưới đường cong) trong huyết tương, và thời gian bán thải có hiệu lực là 11 giờ. Độ thanh thải toàn thân là khoảng 400ml/phút và độ thanh thải qua thận khoảng 70ml/phút.

Sự bài tiết 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 ivabradine là tuyến tính với liều uống 0,5 - 24mg.

Đối tượng đặc biệt

- **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) so với dân số chung.
- **Suy thận:** ảnh hưởng của suy thận (độ thanh thải creatinin từ 15-60 ml/phút) tới dược động học của ivabradine là tối thiểu, phù hợp với độ thanh thải ở cầu thận thấp (khoảng 20%) so với sự thải trừ toàn phần của cả ivabradine và chất chuyển hóa chính là S 18982.
- **Suy gan:** với bệnh nhân suy gan nhẹ (chỉ số Child - Pugh tới 7) diện tích dưới đường cong của ivabradine và của chất chuyển hóa chính có hoạt tính cao hơn khoảng 20% so với người có chức năng gan bình thường. Dữ liệu không đủ mạnh để kết luận cho bệnh nhân suy gan vừa. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan nặng.
- **Bệnh nhi:** Dữ liệu dược động học của ivabradine trên bệnh nhi có suy tim mạn tính từ 6 tháng tuổi đến dưới 18 tuổi tương tự với dược động học được mô tả trên người lớn tuổi khi áp dụng chế độ chỉnh liều 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 là tuyến tính khi tăng các nồng độ ivabradine và S 18982 trong huyết tương cho tới liều 15 - 20mg, mỗi ngày 2 lần. Với liều cao hơn thì sự giảm tần số tim sẽ không còn tỷ lệ thuận với nồng độ ivabradine trong huyết tương và có khuynh hướng đạt bình nguyên. Nồng độ cao của ivabradine có thể gặp khi phối hợp ivabradine với những chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể kéo theo giảm tần số tim quá mức, mặc dù nguy cơ này sẽ giảm đi khi phối hợp với chất ức chế vừa phải CYP3A4. Mỗi quan hệ dược động học/dược lực học của ivabradine trên bệnh nhi có suy tim mạn tính từ 6 tháng tuổi đến dưới 18 tuổi tương tự mỗi quan hệ dược động học/dược lực học đã được mô tả ở người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 2 vỉ x 14 viên.
- Hộp 4 vỉ x 14 viên.
- Hộp 8 vỉ x 14 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Laboratorios Liconsa, S.A.

Avda. Miralcampo, N° 7, Pol. Ind. Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), Spain (Tây Ban Nha)

