https://trungtamthuoc.com/

R_x

ZYDUSIVA 5

(Viên nén bao phim ivabradine hydroclorid)

Các dấu hiệu lưu ý & khuyến cáo:
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.
Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa

Thành phần dược chất: Ivabradine hydroclorid tương đương với ivabradine 5mg

Thành phần tá dược: Lactose khan, cellulose vi tinh thể, tinh bột tiền gelatin hóa, natri starch glycolate, colloidal anhydrous silica, magnesi stearate, Opadry Beige 03G570000 (HPMC 2910/hypromellose, titanium dioxide, macrogol/PEG, magnesium stearate, iron oxide yellow, glycerin/glycerol, HPMC 2910/Hypromellose, iron oxide red)

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim nâu nhạt, thuôn dài có vạch khía ở cả hai mặt, một mặt có khắc chữ 'Z' và '23' ở hai bên vạch khía; mặt còn lại thì nhẵn.

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 bị bệnh mạch vành với nhịp xoang và nhịp tim bình thường ≥ 70 nhịp/phút. Ivabradine được chỉ định:

- ở người lớn không dung nạp hoặc có chống chỉ định với thuốc chẹn bêta.
- hoặc kết hợp với thuốc chẹn bêta ở các bệnh nhân chưa được kiểm soát đầy đủ với liều tối ưu thuốc chẹn bêta

Điều trị suy tim mạn tính:

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

4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Đối với các liều dùng khác nhau, có sẵn dạng viên nén bao phim chứa 5 mg và 7,5 mg ivabradine.

Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính

Khuyến cáo rằng khi quyết định bắt đầu hoặc xác định liều điều trị thì nên có sẵn các máy đo nhịp tim nối tiếp, theo dõi ECG hoặc phương tiện cấp cứu trong 24 giờ.

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

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

Ngoài ra, nên ngừng điều trị nếu chỉ có đáp ứng triệu chứng hạn chế và khi không có giảm nhịp tim liên quan đến lâm sàng trong vòng ba tháng.

https://trungtamthuoc.com/

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim giảm liên tục 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, liều điều trị cần được giảm xuống tới mức thấp nhất 2,5 mg hai lần mỗi ngày (một nửa viên 5 mg hai lần mỗi ngày). Sau khi giảm liều, cần theo dõi nhịp tim. Cần ngừng điều trị khi nhịp tim giảm dưới 50 nhịp/phút hoặc các triệu chứng của nhịp tim chậm vẫn tiếp diễn.

Điều trị suy tim mạn tính

Việc điều trị chỉ được bắt đầu ở những bệnh nhân suy tim ổn định. Các bác sĩ điều trị được khuyến cáo nên có kinh nghiệm trong việc điều trị suy tim mạn tính.

Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo của ivabradine là 5 mg hai lần mỗi ngày. Sau hai tuần điều trị, liều dùng có thể tăng lên 7,5 mg hai lần mỗi ngày nếu nhịp tim lúc nghỉ liên tục trên 60 nhịp/phút hoặc giảm xuống 2,5 mg hai lần mỗi ngày (một nửa viên 5 mg hai lần mỗi 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 tụt huyết áp. Nếu nhịp tim ở giữa khoảng 50 và 60 nhịp/phút, duy trì liều dùng 5 mg hai lần mỗi ngày.

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim lúc nghỉ giảm liên tục xuống dưới 50 nhịp/phút hoặc bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm, liều dùng cần được giảm xuống liều thấp hơn ở những bệnh nhân đang sử dụng 7,5 mg hai lần mỗi ngày hoặc 5 mg hai lần mỗi ngày. Nếu nhịp tim tăng ổn định trên 60 nhịp/phút lúc nghỉ, những bệnh nhân đang sử dụng liều 2,5 mg hoặc 5 mg 2 lần mỗi ngày có thể được điều chỉnh tới mức liều cao hơn.

Phải ngưng điều trị trong trường hợp nhịp tim duy trì dưới mức 50 nhịp/phút hoặc các triệu chứng nhịp tim chậm vẫn tồn tại.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Ở các bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, nên cân nhắc sử dụng liều thấp hơn (2,5 mg hai lần mỗi ngày ví dụ nửa viên 5 mg hai lần mỗi ngày) trước khi tăng liều nếu cần thiết.

Bệnh nhân suy thận

Không yêu cầu hiệu chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận và có độ thanh thải creatinine trên 15 ml/phút.

Hiện chưa có dữ liệu ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 15 ml/phút. Ivabradine do đó nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Không yêu cầu hiệu chỉnh liều ở các bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ. Nên thận trọng khi sử dụng ivabradine cho các bệnh nhân suy gan mức độ trung bình. Ivabradine chống chỉ định sử dụng cho các bệnh nhân suy gan nặng, do chưa được nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân này và có dữ liệu về sự gia tăng mạnh nồng độ.

Trẻ em

Mức độ hiệu quả và an toàn của ivabradine ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

Cần dùng đường uống, hai lần mỗi ngày, ví dụ một viên vào buổi sáng và một viên vào buổi tối trong bữa ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- 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.

https://trungtamthuoc.com/

- 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 cytochrome P450 3A4 như các thuốc kháng nấm nhóm azole (ketoconazole, itraconazole), thuốc kháng sinh macrolide (clarithromycin, erythromycin đường uống, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế protease HIV (nelfinavir, ritonavir) và nefazodone.
- Kết hợp với verapamil hoặc diltiazem là những chất ức chế CYP3A4 vừa phải có đặc tính làm giảm nhịp tim.
- Mang thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng có thai không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

6. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Cảnh báo đặc biệt

Thiếu vắng lợi ích đối với các biến cố lâm sàng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mạn tính có triệu chứng

Ivabradine chỉ được chỉ định để điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính vì ivabradine không có lợi ích gì đối với các biến cố tim mạch (ví dụ 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, đo nhịp tim liên tục, đo ECG hoặc theo dõi 24 giờ dưới hình thức cấp cứu nên được xem xét khi xác định nhịp tim lúc nghỉ trước khi bắt đầu điều trị bằng ivabradine và ở bệnh nhân đang điều trị bằng ivabradine khi xem xét đánh giá để xác định liều. Điều này 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 hiệu quả trong việc điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn nhịp tim và có thể không có tác dụng trong trường hợp loạn nhịp nhanh (ví dụ nhịp tim nhanh thất hoặc trên thất). Do đó ivabradine không được khuyến cáo ở các bệnh nhân rung nhĩ hoặc loạn nhịp tim khác gây cản trở chức năng nút xoang.

Nguy cơ tiến triển rung nhĩ có thể cao hơn ở những bệnh nhân suy tim mạn tính được điều trị với ivabradine. Rung nhĩ phổ biến hơn ở các bệnh nhân sử dụng đồng thời amiodarone hoặc thuốc chống loạn nhịp mạnh nhóm I. Các bệnh nhân điều trị với ivabradine được khuyến cáo thường xuyên theo dõi lâm sàng sự xuất hiện của rung nhĩ (duy trì hoặc kịch phát), trong đó nên bao gồm 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 bất thường). Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của rung nhĩ và nên liên hệ với bác sĩ nếu những điều này xảy ra. Nếu rung tâm nhĩ phát sinh trong quá trình điều trị, sự cân bằng giữa lợi ích và rủi ro của việc điều trị bằng ivabradine tiếp tục nên được xem xét lại một cách cẩn thận.

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 nên được theo dõi chặt chẽ.

Sử dụng ở các bệnh nhân block nhĩ thất độ 2

Ivabradine không được khuyến cáo cho các bệnh nhân block nhĩ thất độ 2.

Sử dụng ở các bệnh nhân có nhịp tim thấp

Ivabradine không được khởi trị ở các bệnh nhân đã được điều trị trước đó với nhịp tim lúc nghỉ thấp hơn 70 nhịp/phút.

Nếu trong quá trình điều trị, nhịp tim lúc nghỉ giảm liên tục dưới 50 nhịp/phút hoặc bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như chóng mặt, mệt mỏi hoặc tụt huyết áp, liều điều trị cần phải giảm xuống hoặc ngưng điều trị nếu nhịp tim dưới 50 nhịp/phút hoặc các triệu chứng của nhịp tim chậm vẫn tồn tại.

Phối hợp với thuốc chẹn kênh calci

Sử dụng đồng thời ivabradine với thuốc làm giảm nhịp tim thuộc nhóm thuốc chẹn kênh calci như verapamil hoặc diltiazem là không được khuyến cáo. Chưa có vấn đề liên quan đến an toàn được

https://trungtamthuoc.com/

ghi nhận khi phối hợp ivabradine với nitrate hoặc thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridine như amlodipine. Hiệu quả hiệp đồng của ivabradine khi phối hợp với thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridine chưa được thiết lập.

Suy tim mạn tính

Bệnh suy tim cần phải ở giai đoạn ổn định trước khi cân nhắc điều trị với ivabradine. Ivabradine nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân suy tim NYHA độ IV do lượng dữ liệu còn giới hạn trên những đối tượng này.

Đột quỵ

Không khuyến cáo sử dụng ivabradine ngay sau khi đột quỵ do chưa có dữ liệu cho những trường hợp này.

Chức năng thị giác

Ivabradine ảnh hưởng đến chức năng võng mạc. Cho đến nay, không có bằng chứng về độc tính của ivabradine trên võng mạc. Việc ngưng điều trị cần được xem xét 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.

Thận trọng khi dùng thuốc

Bệnh nhân huyết áp thấp

Dữ liệu hiện có ở mức giới hạn đối với những bệnh nhân huyết áp thấp từ nhẹ đến trung bình, do đó ivabradine cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này. Chống chỉ định dùng ivabradine ở những bệnh nhân hạ huyết áp mức độ nặng (huyết áp < 90/50mmHg).

Rung nhĩ – loạn nhịp tim

Không có bằng chứng về nguy cơ của nhịp xoang chậm (quá mức) khi bắt đầu sự khử rung được lý ở những bệnh nhân đang điều trị với ivabradine. Tuy nhiên, do thiếu các dữ liệu mở rộng, việc khử rung không cấp cứu nên được cân nhắc 24 giờ sau liều cuối cùng của ivabradine.

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

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO 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, ivabradine là chống chỉ định trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú

https://trungtamthuoc.com/

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy ivabradine được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó, ivabradine là chống chỉ định trong thời gian cho con bú.
Phụ nữ cần điều trị với ivabradine nên dừng cho con bú, và chọn phương pháp cho con ăn khác.
Khả năng sinh sản
Các nghiên cứu trên chuột cho thấy không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở con đực và con cái.

8. ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC
Chưa được biết.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ 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 nhịp tim. Nếu sự phối hợp này là cần thiết, cần theo dõi chặt chẽ chức năng tim mạch.
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 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 trung bình). 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 các 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. 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 nhịp 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 nhịp tim thêm 5 nhịp/phút. Việc sử dụng đồng thời ivabradine với những thuốc này là chống chỉ định
Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng
- Nước ép bưởi chùm: Nồng độ ivabradine tăng 2 lần khi sử dụng cùng với nước ép bưởi chùm. Do đó nên tránh sử dụng nước ép bưởi chùm trong quá trình điều trị với ivabradine.

https://trungtamthuoc.com/

- 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 nhịp tim lúc nghỉ trên 70 nhịp/phút, với sự giám sát nhịp tim.
- Các chất gây cảm ứng CYP3A4: Các chất gây cảm ứng CYP3A4 (ví dụ rifampicin, barbiturates, 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 sử dụng thường xuyên với ivabradine mà không có bằng chứng liên quan đến các vấn đề về an toàn: các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể 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, fibrate, 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 cho đến nay chỉ được tiến hành ở người trưởng thành.

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Ivabradine đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng với gần 45000 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 không mong muốn

Những tác dụng không mong muốn đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và được xếp loại theo tần suất sau đây: rất phổ biến (≥1/10); phổ biến (≥1/100 đến <1/10); không phổ biến (≥1/1.000 đến <1/100); hiếm (≥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
		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)

https://trungtamthuoc.com/

	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
	Không phổ biến	Đánh trống ngực, ngoại tâm thu trên thất
	Rất hiếm	Block nhĩ thất độ 2, block nhĩ thất độ 3
		Rối loạn chức năng nút xoang
Rối loạn mạch	Phổ biến	Huyết áp mất 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 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 mày đay
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Không phổ biến	Chuột rút
Rối loạn chung và phản ứng tại chỗ 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*	Cảm giác bất ổn, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
Thông số xét nghiệm	Không phổ biến	Tăng creatinine 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 như một sự tăng cường độ sáng thoáng qua trong khu vực tầm nhìn hạn chế. Thường gây ra bởi sự thay đổi đột ngột về cường độ ánh sáng. Phosphenes có thể được mô tả như một vầng hào quang, sự phân ly hình ảnh (hiệu ứng lóe sáng hoặc vạn 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. Phosphenes thường được báo cáo là có cường độ nhẹ đến

https://trungtamthuoc.com/

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 ít hơn hoặc bằng 40 nhịp/phút.
Trong nghiên cứu SIGNIFY, người ta nhận thấy có rung nhĩ ở 5,3% bệnh nhân dùng ivabradine so với 3,8% ở nhóm giả dược. Trong một phân tích tổng hợp của tất cả các thử nghiệm lâm sàng mù đôi kiểm soát pha II/III với thời gian ít nhất 3 tháng bao gồm hơn 40.000 bệnh nhân, tỷ lệ rung nhĩ là 4,86% ở bệnh nhân điều trị bằng ivabradine so với 4,08% ở nhóm chứng, tương ứng tỷ lệ nguy hiểm là 1,26, khoảng tin cậy 95% [1,15-1,39].
Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ
Báo cáo các tác dụng không mong muốn 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.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng
Quá liều có thể dẫn đến nhịp tim chậm nghiêm trọng và kéo dài
Cách xử lý
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 về huyết động, có thể cần cân nhắc điều trị triệu chứng, bao gồm thuốc kích thích beta tiêm tĩnh mạch như isoprenaline.
Nếu cần, có thể tạm thời đặt máy tạo nhịp.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị nhóm tim mạch
Mã ATC: C01EB17.
Cơ chế tác động
Ivabradine là chất làm giảm chuyên biệt nhịp tim, do tác động ức chế chọn lọc và đặc hiệu dòng I_f của trung tâm tạo nhịp tim, dòng ion này kiểm soát sự khử cực tâm trương tự phát ở nút xoang và điều hòa nhịp tim. Tác dụng trên tim của thuốc là đặc hiệu với nút xoang mà không 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. 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 động dược lý
Tính chất dược lực học chủ yếu của ivabradine ở người là sự giảm nhịp tim đặc hiệu phụ thuộc vào liều lượng. Phân tích sự giảm nhịp tim với các liều tới 20 mg mỗi lần và uống 2 lần trong ngày đã cho thấy khuynh hướng đạt tới hiệu ứng plateau cùng với giảm nguy cơ nhịp tim chậm nghiêm trọng dưới 40 nhịp/phút.
Với liều khuyến cáo thông thường, nhịp tim giảm khoảng 10 nhịp/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 xuất tống máu của thất trái giữa 30% và

https://trungtamthuoc.com/

45%), cho thấy ivabradine không có ảnh hưởng có hại nào đối với phân suất tống máu.

13. 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 hóa sinh học qua chứng minh *in vivo*. Dẫn xuất N - demethylated của ivabradine được xác định là chất chuyển hóa 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 khi uống thuốc lúc đói. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén bao phim là khoảng 40%, do vòng chuyển hóa đầu tiên tại ruột và gan.

Thức ăn làm chậm hấp thu 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 biến thiên lớn 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 ở bệnh nhân. Nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống lâu dài liều khuyến cáo (mỗi lần 5 mg, ngày 2 lần) là 22 nanogam/mL (CV = 29%). Nồng độ trung bình trong huyết tương là 10 nanogam/mL ở trạng thái ổn định (CV = 38%).

Chuyển hóa sinh học

Ivabradine được chuyển hoá mạnh qua gan và ruột, bằng cách oxy hóa qua duy nhất cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Chất chuyển hóa chính có hoạt tính là dẫn xuất N – demethylated (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 CYP3A4, 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.

Đào thải

Ivabradine đào thải với thời gian bán thải chính là 2 giờ (70-75% của diện tích dưới đường cong) trong huyết tương, còn thời gian bán thải có hiệu lực là 11 giờ. Độ thanh thải tổng quát là khoảng 400 ml/phút và độ thanh thải qua thận khoảng 70 ml/phút. Đào thải của các chất chuyển hóa qua phân và nước tiểu với lượng tương đương nhau. Khoảng 4% liều uống được đào thải nguyên vẹn qua nước tiểu.

Tuyến tính/không tuyến tính

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

Những đối tượng đặc biệt

- Với người cao tuổi: Không có khác biệt về dược động học (diện tích dưới đường cong và nồng độ đỉnh) khi so sánh giữa bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) hoặc rất cao tuổi (≥ 75 tuổi) với dân số chung.
- Suy thận: Ảnh hưởng của suy thận (độ thanh thải creatinin = 15-60 ml/phút) tới động học của ivabradine là tối thiểu, phù hợp với việc tham gia ít của độ thanh thải ở cầu thận (khoảng 20%) tới sự đào thải toàn phần của cả ivabradine và chất chuyển hóa chính S 18982.
- Suy gan: Với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh đến 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.
- Trẻ em: Hồ sơ dược động học của ivabradine ở trẻ 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 phương pháp xác định dựa trên tuổi và cân nặng.

Liên quan giữa dược động học/dược lực học

https://trungtamthuoc.com/

Phân tích về sự liên quan dược động học/dược lực học cho thấy nhịp tim giảm gần như là tuyến tính khi tăng nồng độ ivabradine và S18982 trong huyết tương cho tới liều 15-20 mg, mỗi ngày 2 lần. Với liều cao hơn thì sự giảm nhịp tim sẽ không còn tỷ lệ thuận với nồng độ ivabradine trong huyết tương và có khuynh hướng đạt đến trạng thái ổn định, nồng độ cao của ivabradine có thể gặp khi phối hợp ivabradine với những chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể kéo theo giảm nhịp tim quá mức, trong khi nguy cơ đó sẽ giảm đi khi phối hợp với chất ức chế vừa phải CYP3A4. Mối quan hệ dược lực/dược động của ivabradine ở bệnh nhân suy tim mạn tính ở trẻ em từ 6 tháng đến dưới 18 tuổi tương tự như mối quan hệ dược lực/dược động được mô tả ở người lớn

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 03 vỉ x 10 viên

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC
Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.
Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. NHÀ SẢN XUẤT
ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED
Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa - 403 115, Ấn Độ.