

243 / Tot 102
MN 28613
243/102

BOX FORMAT 004#00



TONS DIRECTS / SPOT COLOURS



ILLUSTRATOR

	51x26x115	SI DTC (13)
Création	04/04/2019	PROCORALAN 5 MG
Version	2154_04.02	VIET NAM

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20 / 03 / 2019



Procoralan® 5mg
Ivabradine
Viên nén bao phim

Thành phần: một viên nén bao phim chứa 5,390mg ivabradine hydrochloride (tương đương 5mg ivabradine)
Hộp 4 vỉ x 14 viên nén bao phim
Điều kiện bảo quản: dưới 30°C
Dùng đường uống
Chỉ định, liều lượng và cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng

SDK: VN - 21893-19
DNNK:
* **SERVIER**
Les Laboratoires Servier - France/Pháp
Nhà sản xuất/Manufacturer:
Les Laboratoires Servier Industrie
France/Pháp
905, route de Saran,
45520 Gidy - France / Pháp

Ivabradine
Procoralan® 5 mg

Procoralan® 5mg
Ivabradine
Film-coated tablet

Composition: One film-coated tablet contains 5,390mg ivabradine hydrochloride (equivalent to 5mg ivabradine)
Box of 4 blisters x 14 film-coated tablets
Storage condition: below 30°C
Oral use
Indications, dosage and administration, contraindications, and further information, read enclosed leaflet carefully
Prescription only

Đề xa tầm tay của trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng.
Keep out of reach and sight of children. Read carefully the leaflet before use.

Rx Thuốc bán theo đơn

Procoralan® 5mg

Ivabradine
Viên nén bao phim/Film-coated tablets




NSX/ Batch: S616 SX/ Batch: HD/ Exp. 01

NSX/ Mfg:

FORMAT 012 #02




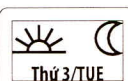
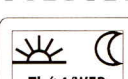
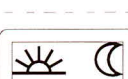

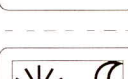
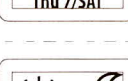
TONS DIRECTS / SPOT COLOURS


NOIR

ILLUSTRATOR	
ALU : Format 12	SI DTC (13)
Création 04/04/2019	PROCORALAN 5 MG
Version 2154_06.01	VIET NAM

Handwritten signature

Số lô SX/ Batch: ▲

 Thứ 2/MON
 Thứ 3/TUE
 Thứ 4/WED
 Thứ 5/THU
 Thứ 6/FRI
 Thứ 7/SAT
 Chủ nhật/SUN

HD/Exp: ▼

Procoralan® 5mg Ivabradine (dưới dạng ivabradine hydrochloride) 5mg Nhà sản xuất/ Manufacturer Les Laboratoires Servier Industrie – France/ Pháp
Procoralan® 5mg Ivabradine (dưới dạng ivabradine hydrochloride) 5mg Les Laboratoires Servier- France/Pháp
Procoralan® 5mg Ivabradine (dưới dạng ivabradine hydrochloride) 5mg Nhà sản xuất/ Manufacturer Les Laboratoires Servier Industrie – France/ Pháp
Procoralan® 5mg Ivabradine (dưới dạng ivabradine hydrochloride) 5mg Les Laboratoires Servier- France/Pháp
Procoralan® 5mg Ivabradine (dưới dạng ivabradine hydrochloride) 5mg Nhà sản xuất/ Manufacturer Les Laboratoires Servier Industrie – France/ Pháp
Procoralan® 5mg Ivabradine (dưới dạng ivabradine hydrochloride) 5mg Les Laboratoires Servier- France/Pháp
Procoralan® 5mg Ivabradine (dưới dạng ivabradine hydrochloride) 5mg Nhà sản xuất/ Manufacturer Les Laboratoires Servier Industrie – France/ Pháp

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TÊN THUỐC

RX PROCORALAN 5mg
RX PROCORALAN 7,5mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Thành phần dược chất:

Procoralan 5mg: một viên nén bao phim chứa 5mg ivabradin (tương ứng 5,390 mg ivabradin hydrochlorid).


Procoralan 7,5mg: một viên nén bao phim chứa 7,5mg ivabradin (tương ứng 8,085 mg ivabradin hydrochlorid).


Thành phần tá dược:

- Lõi viên nén: lactose monohydrat, magnesi stearat (E470 B), tinh bột ngô, maltodextrin, silica khan dạng keo (E551),
- Bao phim: hypromellose (E464), titan dioxyd (E171), macrogol 6000, glycerol (E422), magnesi stearat (E470 B), sắt oxyd màu vàng (E172), sắt oxyd đỏ (E172).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén Procoralan 5mg có màu hồng, bao phim, hình tròn, có khía ở 2 mặt, một mặt khắc số "5", mặt kia có biểu tượng 

Viên nén Procoralan 7,5mg có màu hồng, bao phim, hình tam giác, một mặt khắc số "7,5", mặt kia có biểu tượng 

CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mãn tính

Ivabradin được chỉ định để điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mãn tính đối với bệnh nhân trưởng thành bị bệnh động mạch vành có nhịp xoang bình thường và có tần số tim ≥ 70 nhịp/phút. Ivabradin được chỉ định:

- ở người lớn không dung nạp hoặc có chống chỉ định với thuốc chẹn beta

- hoặc kết hợp với thuốc chẹn beta ở các bệnh nhân chưa được kiểm soát đầy đủ với liều tối ưu thuốc chẹn beta

Điều trị suy tim mạn tính

Ivabradin 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 tần số tim ≥ 75 nhịp/phút, kết hợp với điều trị chuẩn bao gồm thuốc chẹn beta hoặc khi thuốc chẹn beta là chống chỉ định hoặc không dung nạp.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

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

Điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mãn tính

Việc khởi trị hoặc chỉnh liều điều trị được khuyến cáo diễn ra khi tiến hành đo nhiều lần tần số tim cũng như kiểm soát điện tâm đồ hoặc theo dõi ngoại trú 24 giờ.

Liều ivabradin khởi đầu không nên vượt quá 5mg 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 khởi đầu được dung nạp tốt và nếu nhịp tim lúc nghỉ trên 60 nhịp/phút, cần tăng liều tiếp theo ở bệnh nhân dùng liều 2,5mg hai lần mỗi ngày hoặc 5mg hai lần mỗi ngày. Liều duy trì không nên vượt quá 7,5mg hai lần mỗi ngày.

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

Thêm vào đó, việc dùng điều trị cần được cân nhắc nếu chỉ có đáp ứng triệu chứng hạn chế và khi không có sự giảm đáng kể trên lâm sàng về tần số tim lúc nghỉ trong vòng ba tháng.

Nếu, trong quá trình điều trị, tần số 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 tụt huyết áp, liều điều trị cần được giảm xuống, có thể là 2,5 mg hai lần mỗi ngày (một nửa viên 5 mg hai lần mỗi ngày). Sau khi giảm liều, cần theo dõi tần số tim. Cần ngừng điều trị nếu tần số tim duy trì ở mức dưới 50 nhịp/phút hoặc triệu chứng của nhịp tim chậm vẫn tiếp diễn ngay cả khi giảm liều.

Điều trị suy tim mạn tính

Việc điều trị chỉ được bắt đầu trên 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 trị thông thường được khuyến cáo của ivabradin 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 tần số 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 tần số 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 tần số 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, tần số 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 2,5mg hoặc 5mg hai lần mỗi ngày có thể được chỉnh tới mức liều cao hơn.

Phải ngưng điều trị trong trường hợp tần số 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 15ml/phút.

Hiện chưa có dữ liệu ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 15 ml/phút. Ivabradin 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 ivabradin cho các bệnh nhân suy gan mức độ trung bình. Chống chỉ định sử dụng ivabradin 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

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

Các dữ liệu hiện có được mô tả trong mục Dược lực học và Dược động học, tuy nhiên hiện vẫn chưa đưa ra được khuyến cáo nào về chế độ liều lượng.

Cách dùng

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ tá dược nào của thuốc.
- Tần số tim lúc nghỉ dưới 70 nhịp/phút trước khi điều trị.
- Sốc tim
- Nhồi máu cơ tim cấp
- Hạ huyết áp nghiêm trọng (<90/50 mmHg)
- Suy gan nặng
- Rối loạn chức năng nút xoang
- Block xoang nhĩ
- Suy tim cấp hoặc không ổn định
- Phụ thuộc máy tạo nhịp tim (tần số 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 macrolid (clarithromycin, erythromycin đường uống, josamycin, telithromycin), thuốc ức chế protease HIV (nelfinavir, ritonavir) và nefazodone
- Phối hợp với verapamil hoặc diltiazem là những thuốc ức chế trung bình CYP3A4 và 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.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG

Cảnh báo đặc biệt

Thiếu lợi ích về kết quả lâm sàng trên bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mãn tính có triệu chứng
Ivabradin chỉ được chỉ định điều trị triệu chứng cho bệnh nhân đau thắt ngực ổn định mãn tính do thuốc này không đem tới lợi ích tác động trên 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, cần cân nhắc tiến hành đo nhịp tim, kiểm soát điện tâm đồ hoặc theo dõi ngoại trú 24 giờ khi xác định tần số tim lúc nghỉ trước khi bắt đầu điều trị bằng ivabradin và khi cân nhắc điều chỉnh liều ở bệnh nhân đang điều trị bằng ivabradin. Việc kiểm soát như vậy cũng có thể áp dụng cho bệnh nhân có tần số tim thấp, đặc biệt khi nhịp tim giảm dưới 50 nhịp/phút, hoặc sau khi giảm liều.

Rối loạn nhịp tim

Ivabradin 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).

Ivabradin do đó không được khuyến cáo ở các bệnh nhân rung nhĩ hoặc loạn nhịp tim khác gây cản trở chức năng nút xoang.

Ở bệnh nhân điều trị bằng ivabradin có sự tăng nguy cơ tiến triển rung nhĩ. Rung nhĩ phổ biến hơn ở bệnh nhân sử dụng đồng thời amiodaron hoặc thuốc chống loạn nhịp mạnh nhóm I. Các bệnh nhân điều trị với ivabradin 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 được khuyến cáo liên hệ với bác sĩ của họ nếu triệu chứng này xảy ra.

Nếu tình trạng rung nhĩ tiến triển trong quá trình điều trị, cần cân nhắc cẩn thận sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị bằng ivabradin.

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

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

Sử dụng ở các bệnh nhân có tần số tim thấp

Ivabradin không được khởi trị ở các bệnh nhân có tần số tim lúc nghỉ trước khi điều trị thấp hơn 70 nhịp/phút.

Nếu trong quá trình điều trị, tần số 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 hạ huyết áp, liều điều trị cần phải giảm xuống hoặc ngưng điều trị nếu tần số 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 ivabradin với thuốc làm giảm tần số tim thuộc nhóm thuốc chẹn kênh calci như verapamil hoặc diltiazem là chống chỉ định. Chưa có vấn đề liên quan đến an toàn được ghi nhận khi phối hợp ivabradin với nitrate hoặc thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridine như amlodipine. Hiệu quả hiệp đồng cộng của ivabradin 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 ivabradin. Ivabradin nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân suy tim NYHA độ IV do dữ liệu còn giới hạn trên những đối tượng này.

Đột quỵ

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

Chức năng thị giác

Ivabradin ảnh hưởng đến chức năng võng mạc. Không có bằng chứng về độc tính của ivabradin trên võng mạc khi điều trị dài hạn. 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 sử dụng

Bệnh nhân huyết áp thấp

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

Rung nhĩ – Loạn nhịp tim

Không có bằng chứng về nguy cơ của nhịp xoang chậm (quá mức) khi bắt đầu sử dụng được lý ở những bệnh nhân đang điều trị với ivabradin. 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 ivabradin.

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

Nên tránh sử dụng ivabradin 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 ivabradin, 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 ivabradin 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 ivabradin. Khi thay đổi điều trị trên những bệnh nhân suy tim mạn tính được điều trị với ivabradin, 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.

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 ivabradin 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, ivabradin là chống chỉ định trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú

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

Phụ nữ cần điều trị với ivabradin nên dừng 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 ivabradin 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. Ivabradin có thể tạm thời gây ra hiện tượng mắt chói sáng. Khả năng xuất hiện hiện tượng mắt chói sáng 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.

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

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

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 ivabradin 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 ivabradin 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)

Ivabradin được chuyển hóa chỉ bởi CYP3A4 và nó là một chất ức chế rất yếu của cytochrom này. Ivabradin 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 ivabradin và ảnh hưởng đến sự chuyển hóa và dược động học của ivabradin 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 ivabradin trong huyết tương, trong khi các chất gây cảm ứng làm giảm nồng độ này. Tăng nồng độ của ivabradin 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 ivabradin 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 ivabradin với các thuốc làm giảm tần số tim diltiazem hoặc verapamil dẫn đến kết quả làm tăng nồng độ ivabradin (tăng 2 đến 3 lần diện tích dưới đường cong (AUC)) và làm giảm tần số tim thêm 5 nhịp/phút. Việc sử dụng đồng thời ivabradin với những thuốc này là chống chỉ định.

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo

Nước ép bưởi chùm: nồng độ ivabradin 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 ivabradin.

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng

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

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 ivabradin: 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 ivabradin 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 ivabradin mà không có 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 enzym khử HMG CoA, các thuốc nhóm fibrat, thuốc ức chế bơm proton, thuốc đái tháo đường dạng 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Ivabradin 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 ivabradin, 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 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 cung	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 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 mề đay	

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Không phổ biến	Chuột rút
Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	Không phổ biến*	Suy nhược, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
		Mệt mỏi, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
Thông số	Không phổ biến	Cảm giác bất ổn, có thể liên quan đến nhịp tim chậm
		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

Miêu 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. Chúng thường được 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 lóa 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 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 ivabradin 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 ivabradin 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 có 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 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý - điều trị: Thuốc tim mạch, các chế phẩm khác về tim, mã ATC: C01EB17.

Cơ chế tác động

Ivabradin 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.

Ivabradin 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 ivabradin 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

Tính chất dược lực học chủ yếu của ivabradin 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 20mg 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 cho tim và giảm nhu cầu oxygen cho cơ tim. Ivabradin 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, ivabradin 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%), thấy ivabradin 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 ivabradin 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 ivabradin.

Ivabradin 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 5mg, 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 ivabradin được

xác định trên bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Hiệu lực của liều 5 và 7,5mg 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 ivabradin 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 ivabradin khi phối hợp với atenolol 50mg/ngày 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 ivabradin không có hiệu lực cộng thêm khi phối hợp với amlodipine 10mg/ ngày 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, ivabradin 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 hoặc nifedipin GITS 30mg/ngày vào thời điểm nồng độ của thuốc ở mức thấp nhất (12 giờ sau khi uống ivabradin) trong 6 tuần điều trị (tỷ số chênh=1,3, 95%CI[1,0-1,7]; p=0,012). Đối với tiêu chí phụ trong test gắng sức, ivabradin 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 ivabradin)

Hiệu lực của ivabradin 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 dược 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 ivabradin 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 đề 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 ivabradin trong ít nhất 1 năm (n = 713). Không nhận thấy thuốc này có ảnh hưởng tới chuyển hóa glucose và lipid.

Hiệu lực chống đau thắt ngực và chống thiếu máu cục bộ của ivabradin 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 ivabradin so với nhóm chứng (nguy cơ tương đối ivabradin: placebo 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 (ivabradin 12,0% so với nhóm chứng 15,5%, p= 0,05).

Nghiên cứu quy mô lớn SIGNIFY đã được tiến hành trên 19102 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 ivabradin khi so sánh với nhóm chứng (nguy cơ tương đối ivabradin/nhóm chứng là 1,08, $p=0,197$). Nhịp tim chậm đã được báo cáo chiếm 17,9% số bệnh nhân thuộc nhóm sử dụng ivabradin (so với 2,1% thuộc nhóm placebo). 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 ivabradin 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 $\geq I$ ($n=14286$) (nguy cơ tương đối ivabradin/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 với giả dược, 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 (ÚCMC) và / hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensine (ÚCTT) (91%), thuốc lợi tiểu (83%), thuốc kháng aldosterone (60%). Ở nhóm ivabradin, 67% bệnh nhân được điều trị với liều ivabradin 7,5mg, 2 lần/ngày. Thời gian theo dõi trung bình là 22,9 tháng. Việc điều trị với ivabradin 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 ivabradin 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 (tỷ số chênh: 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

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Tỷ số chênh [95% CI]	p-value
Tiêu chí chính	793 (24,47)	937 (28,71)	0,8[0,75; 0,90]	<0,0001
Các phân nhóm trong tiêu chí chính:				
- Tử vong do tim mạch	793 (24,47)	937 (28,71)	0,8[0,75; 0,90]	<0,0001
- Nhập viện do tình	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001

trạng suy tim trở nên trầm trọng				
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 ($n=4150$), quan sát thấy tiêu chí đánh giá chính giảm mạnh 24% (tỷ số chênh: 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 (tỷ số chênh: 0,83, 95% CI (0,72; 0,96) – $p=0,0109$) và tử vong do tim mạch (tỷ số chênh: 0,83; 95% CI (0,71; 0,97) – $p=0,0166$). Trong phân nhóm bệnh nhân này, độ an toàn của ivabradin 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 (tỷ số chênh: 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 (tỷ số chênh: 0,97; 95%CI (0,74; 1,28) và trên các tiêu chí phụ, bao gồm nhập viện do suy tim tăng nặng (tỷ số chênh: 0,79; 95% CI (0,56; 1,10) hoặc tử vong do suy tim (tỷ số chênh: 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 ivabradin 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 dược 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 ivabradin (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) và 2,5mg/kg thể trọng 2 lần mỗi ngày (đối với nhóm 3-18 tuổi có cân nặng trên 40kg). Liều dùng được điều chỉnh tùy thuộc vào đáp ứng điều trị với liều tối đa 0,2mg/kg thể trọng 2 lần mỗi ngày, 0,3mg/kg thể trọng 2 lần mỗi ngày và 15mg/kg thể trọng 2 lần mỗi ngày tương ứng. Trong nghiên cứu này, ivabradin 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 nhân mở trên 24 người lớn tình nguyện khỏe mạnh. Việc giảm 20% nhịp tim, không có chậm nhịp, đã đạt được ở 69,9% bệnh nhân nhóm ivabradin so với 12,2% bệnh nhân nhóm giả dược trong suốt quá trình chính liều 2-8 tuần (tỷ số chênh: E = 17,24, 95%CI[5,91;50,30])



Liều trung bình của ivabradin cho phép mức giảm nhịp tim 20% là $0,13 \pm 0,04$ mg/kg thể trọng 2 lần mỗi ngày, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg thể trọng 2 lần mỗi ngày và $4,1 \pm 2,2$ mg/kg thể trọng 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 ivabradin so với 35,4% lên 42,3% ở nhóm giả dược. Có sự cải thiện về phân độ NYHA ở 37,7% bệnh nhân trong nhóm ivabradin so với 25% bệnh nhân ở nhóm giả dược. 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 ivabradin trên sự tăng trưởng, dậy thì và phát triển chung cũng như hiệu quả lâu dài của việc điều trị với ivabradin 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 Procoralan 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 Procoralan 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, ivabradin được phóng thích nhanh khỏi viên nén và tan mạnh trong nước (>10 mg/ml). Ivabradin là đồng phân đối hình S không có chuyển dạng sinh học qua chứng minh *in vivo*. Chất chuyển hoá N - khử methyl của ivabradin được xác định là chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu trên người.

Hấp thu và sinh khả dụng

Ivabradin 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 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 thay đổi trong từng cá thể về nồng độ thuốc.

Phân bố

Ivabradin 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 5mg, ngày 2 lần) là 22 nanogram/mL (CV = 29%). Nồng độ trung bình trong huyết tương là 10 nanogram/mL ở trạng thái ổn định (CV = 38%).

Chuyển dạng sinh học

Ivabradin 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 - Khử Methyl (S 18982) với nồng độ khoảng 40% của hoạt chất ivabradin ban đầu. Sự chuyển hóa của chất chuyển hóa có hoạt tính này cũng qua CYP3A4. Ivabradin có ái lực yếu với CYP 3A4, không ức chế hoặc gây cảm ứng rõ rệt CYP3A4, vì vậy ít có khả năng là ivabradin 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 ivabradin trong huyết tương.

Đào thải

Ivabradin 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 lọc tổng quát là khoảng 400ml/phút và độ thanh lọc qua thận khoảng 70ml/phút. Đào thải của các chất chuyển hóa qua phân và nước tiểu với lượng tương đương nhau. Khoảng 4% liều uống được thải nguyên vẹn qua nước tiểu.

Tuyến tính/ không tuyến tính

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

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 từ 15 - 60 ml/phút) tới động học của ivabradin là tối thiểu, phù hợp với việc độ thanh lọc ở cầu thận tham gia ít (khoảng 20%) tới sự đào thải toàn thể của cả ivabradin và chất chuyển hóa chính S 18982.
- Suy gan: với bệnh nhân suy gan nhẹ (độ Child - Pugh tới 7) diện tích dưới đường cong của ivabradin 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 ivabradin 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 ivabradin và S18982 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 ivabradin trong huyết tương và có khuynh hướng đạt bình nguyên. Nồng độ cao của ivabradin có thể gặp khi phối hợp ivabradin với những chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể kéo theo giảm tần số tim quá mức, trong khi nguy cơ đó sẽ giảm đi khi phối hợp với chất ức chế vừa phải CYP3A4. Mọi quan hệ dược động học/dược lực học của ivabradin 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 4 vỉ x 14 viên nén bao phim

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

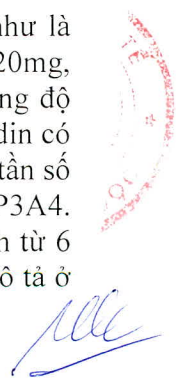
Bảo quản dưới 30°C

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở



CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP

Les Laboratoires Servier
50, Rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

France/ Pháp





NHÀ SẢN XUẤT

Les Laboratoires Servier Industries
905, Route de Saran

45520 Gidy

France/Pháp


TRƯỞNG ĐẠI DIỆN
BS. Nguyễn Thị Châu Châu



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh