

# 康立來® 膜衣錠 5毫克、7.5毫克

## CORALAN® film-coated tablets 5mg、7.5 mg

衛部藥輸字第026097號 (5 mg)

衛部藥輸字第026098號 (7.5 mg)

### 【組成】

每錠含

Ivabradine.....5 mg

(相當於Ivabradine hydrochloride.....5.390 mg)


Ivabradine.....7.5 mg

(相當於Ivabradine hydrochloride.....8.085 mg)

賦形劑含乳糖，全部的賦形劑請參考【藥品性質】。

### 【劑型】

膜衣錠。

Coralan® 5 mg：淺橙色橢圓形膜衣錠，雙邊有刻痕，一面刻有數字“5”，另一面刻有施維雅的標誌 。

Coralan® 7.5 mg：淺橙色三角形膜衣錠，一面刻有數字“7.5”，另一面刻有施維雅的標誌 。

### 【適應症】

#### 治療慢性心衰竭

Ivabradine適用於治療紐約心臟協會(NYHA)分級第II到IV級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 $\geq 75$ 的慢性心衰竭患者，可與標準療法併用(應含最大可耐受劑量之 $\beta$ -阻斷劑)，或用於對 $\beta$ -阻斷劑為禁忌症時。

### 【用法·用量】

本藥須由醫師處方使用。

有兩種不同單位含量的膜衣錠，分別含有Ivabradine 5 mg及7.5 mg。

#### 治療慢性心衰竭

本藥必須只使用於穩定性心衰竭病人，建議開處方醫師應具有治療心衰竭的經驗(請見：臨床試驗段落)。

通常建議起始劑量為每日2次Ivabradine 5 mg。在治療2週後，若靜態心跳持續超過60 bpm，其劑量可以增加至每日2次7.5 mg；若靜態心跳持續低於50 bpm，或表現出與心跳緩慢相關的症狀例如眩暈、疲倦或低血壓，其劑量可降低至每日2次2.5 mg。若心跳在50 bpm至60 bpm之間，應維持每日2次5 mg的劑量。

對於以每日2次7.5 mg或每日2次5 mg治療的病人，若於治療期間，靜態心跳持續低於50 bpm或病人出現與心跳緩慢相關症狀，應向下調整到次一較低劑量。對於以每日2次2.5 mg或每日2次5 mg治療的病人，若靜態心跳持續超過60 bpm，則劑量應向上調整到次一較高劑量。

若心跳仍然低於50 bpm，或心跳緩慢的症狀持續，則應停藥。

#### 特殊族群

##### 老年人

對於75歲以上老年人，在向上調整劑量前，應考慮較低的起始劑量(每日2次2.5 mg，即每日2次半顆5 mg膜衣錠)。

##### 腎功能不全之病人

對於腎功能不全的病人或肌酸酐(creatinine)清除率超過15 ml/min的病人，毋需調整劑量(請參考【藥物動力學性質】)。

對於肌酸酐清除率低於15 ml/min的病人，尚無可得的資料。因此Ivabradine應謹慎用於此類病人。

##### 肝功能不全之病人

對於輕度肝功能不全的病人，毋需調整劑量。對於中度肝功能不全的病人使用Ivabradine時應謹慎。Ivabradine禁止使用於重度肝功能不全的病人，因為對於這些病人尚未進行研究，並且預期全身性暴露會有大幅的增加(請參考【禁忌】及【藥物動力學性質】)。

##### 兒童族群

Ivabradine對於18歲以下兒童治療慢性心衰竭的療效與安全性資料尚未確立。請參考【藥理性質】及【藥物動力學性質】章節說明目前已知資料，對於兒童族群尚無建議之用法用量。

### 服用方法

本錠劑須每日口服2次，即早晚各一次，隨餐服用。(請參考【藥物動力學性質】)。

### 【禁忌】

● 對有效成分或本藥任一賦形劑過敏者禁用(請參考【藥品性質】)

● 治療前，靜態心跳低於70 bpm

● 心因性休克

● 急性心肌梗塞

● 嚴重低血壓(<90/50mmHg)

● 重度肝功能不全

● 病竇症候群(Sick sinus syndrome)

● 竇房阻斷(Sino-atrial block)

● 不穩定或急性心衰竭

● 使用心律調整器者(心跳完全由心律調整器控制)

● 不穩定的狹心症者

● 第3度房室傳導阻斷(AV-block)的病人

- 與cytochrome p450 3A4強抑制劑併用，如azole類抗黴菌劑(ketoconazole、itraconazole)、macrolide抗生素(clarithromycin、erythromycin、josamycin、telithromycin)、HIV蛋白酶抑制劑(nelfinavir、ritonavir)及nefazodone(請參考【藥物交互作用及其他形式之交互作用】及【藥物動力學】)
- 與verapamil或diltiazem併用，該製劑為具有降心跳特質的cytochrome p450 3A4 中度抑制劑(請參考【藥物交互作用及其他形式之交互作用】)
- 懷孕婦女、授乳婦女、以及未使用適當避孕措施之育齡婦女(請參考【懷孕與授乳】)

#### 【特別警語及注意事項】

##### 特別警語

##### 測量心跳

因為心跳可能隨時變動，於開始以Ivabradine治療前或對於已經使用Ivabradine的病人調高劑量前，應考慮測量數次心跳速率、ECG或是24小時動態監測心跳以決定心跳速率。這也適用於心跳慢的病人，尤其是心跳速率低於50 bpm，或劑量降低之後。

##### 心律不整

Ivabradine對於心律不整的治療或預防沒有作用，並且當頻脈性心律不整時(即心室性或上心室性頻脈)可能失去它的療效。因此對於有心房纖維顫動(atrial fibrillation)或其他可能干擾竇房結功能的心律不整病人，不建議使用Ivabradine。

以Ivabradine治療的病人，心房纖維顫動的風險略增(請參考【不良反應】章節)。心房纖維顫動較常發生於併用amiodarone或併用Class I強抗心律不整劑的病人。對於以Ivabradine治療的病人，建議定期對心房纖維顫動(持續性的或陣發性的)進行臨床監測，若臨床上必要時(即若有狹心症惡化、心悸、不規則脈動)，應包括心電圖監測。應告知病人心房纖維顫動的徵候與症狀，發生時應儘快就醫。

如果治療期間發生心房纖維顫動，應謹慎考慮繼續使用Ivabradine治療的益處與風險。

有心室內傳導阻滯(左束枝傳導阻滯、右束枝傳導阻滯)及心室收縮不協調(Ventricular dyssynchrony)的慢性心衰病人，應密切監測。

##### 用於第2度房室傳導阻斷的病人

不建議以Ivabradine治療第2度房室傳導阻斷的病人。

##### 用於心跳慢的病人

對於治療前靜態心跳低於70 bpm的病人，不應使用Ivabradine(請參考【禁忌】)。

如果在治療期間，靜態心跳持續降低到50 bpm以下，或病人出現與心跳緩慢相關的症狀，如眩暈、疲倦、或低血壓，則劑量應向下調整，如果心跳持續低於50 bpm，或心跳緩慢的症狀持續，則應停止治療。(請參考【用法、用量】)。

##### 與鈣離子通道阻斷劑併用

禁止Ivabradine與降低心跳的鈣離子通道阻斷劑如verapamil或diltiazem併用(請參考【禁忌】及【藥物交互作用及其他形式之交互作用】)。對於Ivabradine與nitrates或dihydropyridine鈣離子通道阻斷劑如amlodipine的併用，尚未有安全性議題被提出。Ivabradine與dihydropyridine鈣離子通道阻斷劑併用的療效尚未確立(請參考【藥理性質】)。

##### 慢性心衰

在考慮Ivabradine治療之前，心衰必須為穩定狀態。Ivabradine使用於NYHA功能性分級第IV級的心衰病人之資料有限，因此使用時須特別謹慎。

##### 中風

不建議於中風後立即使用Ivabradine，因為在此狀況下尚無可得資料。

##### 視覺功能

Ivabradine會影響視網膜功能。然而並無證據顯示長期以Ivabradine治療對視網膜有毒性作用(請參考【藥理性質】)。如果在視覺功能上有任何未預期的衰退現象，應考慮停止治療。對於有色素性視網膜炎(retinitis pigmentosa)的病人應謹慎。

##### 注意事項

##### 低血壓的病人

對輕度至中度低血壓病人的資料有限，因此對這些病人應謹慎使用Ivabradine。Ivabradine禁用於嚴重低血壓的病人(血壓<90/50 mmHg)(請參考【禁忌】)。

##### 心房纖維顫動—心律不整

以藥物使心房顫動回復竇性心律後，以Ivabradine治療是否會引起心跳過慢，目前尚無定論。然而，因缺乏大規模的資料，在Ivabradine停藥24小時後，才可考慮非緊急性直流電擊去除心房顫動(non urgent DC-cardioversion)。

##### 先天性QT延長症候群或接受延長QT間期藥物治療之病人

對於先天性QT延長症候群或接受延長QT間期藥物治療之病人，應避免使用Ivabradine(請參考【藥物交互作用及其他形式之交互作用】)。如果併用是必需的，則需要密切的心臟監測。

Ivabradine所導致的心跳減緩可能加重QT延長的程度，因而產生嚴重的心律不整，尤其是Torsade de Pointes。

##### 需要調整血壓治療的高血壓病人

於SHIFT試驗中，相較於以安慰劑組(6.1%)，Ivabradine組有較多病人(7.1%)發生血壓上升的情況。大部分是發生於調整降壓療法之後，中度、短暫，且不影響Ivabradine的治療效果。因此以Ivabradine治療的心衰病人需要調整降壓療法時，應於適當期間監測血壓(請參考【不良反應】)。

##### 賦形劑

因本錠劑含有乳糖，患有罕見遺傳性半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏或葡萄糖—半乳糖吸收異常的病人，不應服用本藥。

##### 【藥物交互作用及其他形式之交互作用】

##### 藥效學交互作用

##### 不建議併用

##### 延長QT間期之藥物

- 心血管的QT間期延長藥物(即quinidine、disopyramide、bepridil、sotalol、ibutilide、amiodarone)。

- 非心血管的QT間期延長藥物(即pimozide、ziprasidone、sertindole、mefloquine、halofantrine、pentamidine、cisapride、erythromycin靜脈注射劑)。

心血管的及非心血管的QT間隔延長藥物與Ivabradine之併用應該避免，因為心跳降低可能會加劇QT間期之延長。如果併用是必需的，則需要密切的心臟監測(請參考【特別警語及注意事項】)。

#### 併用時須謹慎者

有排除鉀離子作用的利尿劑(thiazide利尿劑與loop利尿劑)：低血鉀可能增加產生心律不整的風險。因為Ivabradine可能導致心跳緩慢，低血鉀與心跳緩慢合併結果有導致嚴重心律不整的傾向，尤其是對於QT延長症候群的病人，無論是先天性或藥物引發。

#### 藥動學交互作用

##### Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradine僅經由CYP3A4代謝，而且它是這種cytochrome的弱抑制劑。Ivabradine顯示不會影響其他CYP3A4受質(輕度、中度、及強抑制劑)的代謝與血漿濃度。CYP3A4抑制劑及誘導劑(inducers)易與Ivabradine有交互作用，並影響其代謝與藥動學性質，具臨床顯著性。藥物—藥物交互作用已經確立以下之事實：CYP3A4抑制劑會增加Ivabradine血漿濃度，而誘導劑則降低之。Ivabradine血漿濃度的增加可能會與心跳過度緩慢的風險有關(請參考【特別警語及注意事項】)。

#### 禁止併用者

併用CYP3A4強抑制劑如azole抗黴菌劑(ketoconazole、itraconazole)、macrolide抗生素(clarithromycin、口服用erythromycin、josamycin、telithromycin)、HIV蛋白酶抑制劑(nelfinavir、ritonavir)與nefazodone為禁忌(請參考【禁忌】)。CYP3A4強抑制劑如ketoconazole (每日一次200 mg)及josamycin (每日2次1 g)，會增加Ivabradine平均血漿濃度達7至8倍。

中度CYP3A4抑制劑：在健康自願受試者及病人的特殊交互作用研究中顯示，併用Ivabradine與降低心跳藥物diltiazem或verapamil，會導致Ivabradine濃度增加(曲線下面積AUC增加2至3倍)，且心跳額外降低5 bpm。Ivabradine禁止與這些藥物併用(請參考【禁忌】)。

#### 不建議併用者

葡萄柚汁：與葡萄柚汁併服之後，Ivabradine濃度會增加達2倍。因此應避免飲用葡萄柚汁。

#### 應謹慎併用者

- CYP3A4中度抑制劑：若病人靜態心跳超過70 bpm，可以考慮併用Ivabradine與其他CYP3A4中度抑制劑(如fluconazole)，以每日2次2.5 mg的起始劑量並監測其心跳。

- CYP3A4誘導劑：CYP3A4誘導劑(如rifampicin、barbiturates、phenytoin、*Hypericum perforatum* [St John's Wort])會降低Ivabradine濃度及作用。與CYP3A4誘導藥物併用可能需要調整Ivabradine劑量。每日2次Ivabradine 10 mg與St John's Wort併用，結果顯示會降低Ivabradine的AUC達一半。在Ivabradine治療期間，應限制St John's Wort之使用。

#### 其他併用者

一些特定的藥物—藥物交互作用研究已經顯示下列藥物對Ivabradine的藥動學及藥效學性質沒有臨床顯著的影響：質子幫浦抑制劑(omeprazole、lansoprazole)、sildenafil、HMG CoA還原酶抑制劑(simvastatin)、dihydropyridine鈣離子通道阻斷劑(amlodipine、lacidipine)、digoxin及warfarin。除此之外，Ivabradine對於simvastatin、amlodipine、lacidipine的藥動學性質、對於digoxin及warfarin的藥動學及藥效學性質、對於aspirin的藥效學性質無臨床顯著影響。

在經組性第三期臨床試驗中，以下藥物常規地與Ivabradine併用而無證據說明須有安全性考量：angiotensin轉換酶(ACE)抑制劑、angiotensin II拮抗劑、β-阻斷劑、利尿劑、抗醛固酮製劑(anti-aldosterone)、短效與長效nitrates、HMG CoA還原酶抑制劑、fibrates、質子幫浦抑制劑、口服抗糖尿病藥物、aspirin及其他抗血小板製劑。

#### 兒童族群

交互作用試驗僅於成人執行。

#### 【生育力、懷孕與授乳】

##### 育齡婦女

育齡婦女於治療期間應使用適當的避孕措施(請參考【禁忌】)。

##### 懷孕

關於Ivabradine用於懷孕婦女的資料尚不齊全。動物研究顯示有繁殖毒性、胚胎毒性及致畸胎作用(請參考【臨床前安全性資料】)。對人類可能的風險仍未知。因此Ivabradine在懷孕期間禁止使用(請參考【禁忌】)。

##### 授乳

動物研究指出Ivabradine會分泌到乳汁中。因此Ivabradine禁用於授乳婦女。

必須以Ivabradine治療的婦女不可哺餵母乳，應選擇以其他方式撫養其子女。

##### 生育力

對大鼠的研究顯示對雄性與雌性的生育力無影響。

#### 【對於駕駛與機器操作能力之影響】

一特定用來評估Ivabradine對於駕駛技能可能影響的研究顯示，於健康自願者已經證實對駕駛技能沒有改變。然而於上市後經驗中，曾報告過因視覺症狀而影響駕駛能力的案例。Ivabradine可能造成短暫的發光現象，主要是光幻覺(請參考【不良反應】)。在駕駛或操作機器時應考慮此發光現象發生的可能，尤其是夜間駕駛於光線強度突然改變時可能發生。

Ivabradine對於操作機器的能力沒有影響。

#### 【不良反應】

##### 安全性摘要

Ivabradine已經在將近45,000位病人的臨床試驗中被研究。

使用Ivabradine最常見的不良反應為發光現象(光幻覺)與心跳緩慢，都是取決於劑量，並且與其藥理作用相關。

##### 不良反應列表

以下的不良反應曾在臨床試驗中通報，並且使用以下頻率分級：很常見(≥1/10)；常見(≥1/100 ~ <1/10)；不常見(≥1/1,000 ~ <1/100)；罕見(≥1/10,000 ~ <1/1,000)；很罕見(<10,000)；未知(無法從可得的資料中估計)。

器官系統分類(SOC)	發生頻率	不良反應		
血液和淋巴系統的異常	不常見	嗜伊紅血球過多		
代謝和營養方面的異常	不常見	高尿酸血症		
神經系統的異常	常見	頭痛，通常在治療的前一個月 眩暈(dizziness)，可能與心跳緩慢相關		
	不常見*	暈厥(syncope)，可能與心跳緩慢相關		
眼睛視力方面的異常	很常見	發光現象(光幻覺)		
	常見	視力模糊		
	不常見*	複視 視力受損		
耳朵和內耳方面的異常	不常見	眩暈(Vertigo)		
心臟方面的異常	常見	心跳緩慢 第一級房室傳導阻斷(心電圖PQ間隔延長) 心室期外收縮 心房纖維顫動		
		不常見	心悸、上心室性期外收縮	
		很罕見	第2度房室傳導阻斷、第3度房室傳導阻斷 病竇症候群(Sick sinus syndrome)	
	血管的異常	常見	血壓控制不良	
	不常見*	低血壓，可能與心跳緩慢相關		
呼吸道、胸部和縱膈發生異常	不常見	呼吸困難		
胃腸消化系統的異常	不常見	噁心 便秘 腹瀉 腹痛		
		皮膚和皮下組織的異常	不常見*	血管神經性水腫 皮疹
			罕見*	紅斑 搔癢 蕁麻疹
		肌肉骨骼和結締組織方面的異常	不常見	肌肉痠痛
全身性的障礙和投藥部位狀況	不常見*	無力，可能與心跳緩慢相關 疲倦，可能與心跳緩慢相關		
		罕見*	不舒服，可能與心跳緩慢相關	
	實驗室檢測數據	不常見	血中肌酸酐升高 心電圖QT間隔延長	

\* 自發性通報的不良反應於臨床試驗中估算的發生頻率

**部分不良反應的描述：**

**發光現象(光幻視)：**約14.5%的病人報告，描述為在視野中一有限區域內短暫的強光。它們通常是在光強度突然變化時引起。光幻視也可能形容為光暈、影像分離(頻閃觀測儀或萬花筒效應)、有顏色的亮光、或多重影像(視覺暫留)等。通常是在服藥後的起初2個月內，以後可能重覆發生。光幻視一般報告為輕度至中度。所有的光幻視在治療中或治療後消失，其中大部分(77.5%)在治療中消失。少於1%的病人因為光幻視而改變日常生活或停止治療。

**心跳緩慢：**3.3%的病人，尤其是在開始治療的起初2至3個月內。約0.5%的病人出現嚴重的心跳緩慢低於或等於40 bpm。

於第二期/第三期的雙盲對照臨床試驗，對於治療至少三個月，超過40,000位病人的整合分析中，心房纖維顫動的發生率於Ivabradine組為4.86%，於安慰劑組為4.08%，相對危險性約為1.26，95%信賴區間為1.15-1.39。

**疑似不良反應之通報**

於藥品上市後，疑似不良反應的通報很重要，有助於持續監測藥品的利益/風險平衡。專業醫療照護人員應通報疑似不良反應。【請通知：新加坡商施維雅股份有限公司台灣分公司(02-2568-1380)及全國藥物不良反應通報系統(adr.fda.gov.tw)】

**【藥物過量】**

**症狀**

藥物過量可能導致嚴重及長期性的心跳緩慢(請參考【不良反應】)。

**處理**

嚴重的心跳緩慢應在專業的環境中進行症狀性治療。在心跳緩慢伴隨不良的血液動力學情況時，可以考慮症狀性治療包括血管內投予β—刺激劑如isoprenaline。必要時可以裝置暫時的電律調節器。

**【藥理性質】**

**藥效性質**

藥理分類：心臟治療，其他心臟製劑，ATC code：C01EB17。



### 作用機制

Ivabradine是單純的降心跳製劑，具選擇性且專一地抑制心臟的節律 $I_f$ 電流， $I_f$ 電流可以控制竇房結內自發性舒張期去極化和調節心跳速率。對心臟的效果只限定於竇房結上，對心房內、房室間或心室內的傳導時間，或是心肌收縮、心室的再極化作用等都沒有影響。

Ivabradine也會作用於視網膜電流 $I_h$ ， $I_h$ 與心臟的 $I_f$ 電流極為相似。它也藉由縮短對光線刺激的視網膜反應，參與視覺系統的暫時舒解作用。在觸發的情況下(即光度快速改變)，Ivabradine對 $I_h$ 的部份抑制作用，造成病人偶爾會經歷的發光現象。發光現象(光幻覺)被描述為在視野中有限的區域內短暫的強光(請參考【不良反應】)。

### 藥效性質

Ivabradine在人體內主要的藥效性質是特定性的、取決於劑量的對心跳之降低作用。使用每日2次最高20 mg的劑量時，心跳降低將達到穩定之最大作用，而重度心跳緩慢(低於40 bpm)的風險將趨緩(請參考【不良反應】)。

在一般建議劑量下，靜態及運動中，心跳降低約10 bpm。此降低心跳之作用可使心臟負荷與心肌耗氧量減少。Ivabradine不會影響心臟內傳導作用、收縮力(無減弱收縮力的效果)或心室的再極化作用：

- 在臨床的電生理學研究中，Ivabradine對房室間或心室內傳導時間、或矯正後的QTc間期(QTc)並無作用；
- 對患有左心室功能不全的病人(左心室射出分率(LVEF)在30%~45%之間)，Ivabradine對LVEF無任何有害的作用。

### 臨床療效及安全性

SHIFT試驗是多國多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，對於6505位患有穩定性慢性心衰(穩定CHF症狀至少4週，治療CHF藥物最佳化且未改變劑量 $\geq 4$ 週)、紐約心臟協會(NYHA)分級第II到IV級、左心室射出功能低下(LVEF  $\leq 35\%$ )且休息心跳速率 $>70$  bpm的成年病人進行研究。

病人接受標準療法包括 $\beta$ -阻斷劑(89%)、ACE抑制劑及/或angiotensin II拮抗劑(91%)、利尿劑(83%)以及anti-aldosterone製劑(60%)。於Ivabradine組中，有67%病人接受每日兩次7.5 mg之治療。追蹤期間之中位數為22.9個月。使用Ivabradine治療使得心跳速率由基礎值80 bpm平均降低15 bpm。Ivabradine組與安慰劑組間心跳速率的差異在治療28天時為10.8 bpm，治療12個月時為9.1 bpm，治療24個月時為8.3 bpm。

主要療效指標為包含心血管原因死亡率及因心衰惡化而住院之複合指標。本試驗證實此主要複合評估指標之比率於臨床及統計上顯著地降低相對危險性達18% (Hazard ratio : 0.82, 95%信賴區間 [0.75; 0.9],  $p < 0.001$ )。其效果在開始治療後三個月內顯見。絕對危險性降低4.2%。主要療效指標的結果主要來自於心衰惡化而住院(絕對危險性降低4.7%)，以及因心衰惡化而死亡(絕對危險性降低1.1%)。

對於主要複合指標、其單一指標、以及次要評估指標的治療效果

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Placebo (N=3246) n (%)	Hazard ratio [95% 信賴區間]	p-value
主要複合指標	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	<0.0001
複合指標所含之單一指標：				
- 心血管死亡	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80; 1.03]	0.128
- 心衰惡化而住院	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	<0.0001
其他次要評估指標：				
- 所有原因之死亡	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80; 1.02]	0.092
- 因心衰惡化而死亡	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58; 0.94]	0.014
- 因任何原因而住院	1231 (37.98)	1356 (41.54)	0.89 [0.82; 0.96]	0.003
- 因心血管原因而住院	977 (30.15)	1122 (34.38)	0.85 [0.78; 0.92]	0.0002

無論性別、NYHA級別、缺血性或非缺血性心衰、以及是否有糖尿病或高血壓病史，都一致地觀察到主要指標的下降。

於心跳速率 $\geq 75$  bpm的病人次群體(n=4150)觀察到更大降幅，於主要複合指標下降達24% (Hazard ratio : 0.76, 95%信賴區間 [0.68; 0.85],  $p < 0.0001$ )，於次要評估指標包括所有原因之死亡(Hazard ratio : 0.83, 95%信賴區間 [0.72; 0.96],  $p = 0.0109$ )與心血管原因死亡(Hazard ratio : 0.83, 95%信賴區間 [0.71; 0.97],  $p = 0.0166$ )也觀察到更大降幅。於此病人次群體中，Ivabradine之安全性與試驗中所有病人相同。

於最後一次紀錄的NYHA級別有顯著的改善，相較於安慰劑組病人有776 (24%)之改善，Ivabradine組病人有887 (28%)改善( $p = 0.001$ )。

於一收納97位以Ivabradine治療慢性心絞痛達3年的病人、隨機分配、安慰劑對照的臨床試驗中，收集特定眼科的研究資料，目的在於提供視網膜桿狀與錐狀系統功能與上行視覺路徑(即視網膜電圖、靜態與動態視野、彩色視覺、視銳度)之相關證據，結果並未顯示有任何視網膜毒性。

### 兒童族群

一個隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗，研究116位罹患心衰與擴張性心肌病變(DCM)並已接受最佳治療的兒童(17位6-12個月大、36位1-3歲大、63位3-18歲大)，其中74位除了最佳療法之外，還接受Ivabradine治療(比率為2:1)。對於6-12個月大的兒童以每天2次0.02 mg/kg為起始劑量；對於1-3歲及3-18歲體重40公斤以下的兒童以每天2次0.05 mg/kg為起始劑量；對於3-18歲且體重 $\geq 40$ 公斤的兒童，以每天2次2.5 mg為起始劑量。此劑量依據個別療效反應分別可調整最高劑量為每天2次0.2 mg/kg、每天2次0.3 mg/kg，及每天2次15 mg。此試驗中，Ivabradine每天2次以口服液劑或錠劑服用。於一開放性、隨機分配、兩階段交叉設計、收取24位健康成人受試者的試驗中，證實口服液劑與錠劑無藥物動力學上之差異。

於2到8週調整劑量期間，相較於安慰劑組(12.2%)，Ivabradine組有69.9%的病人達到心跳速率降低20%而無心跳徐緩的現象(Odds Ratio : E=17.24, 95%信賴區間 [5.91; 50.30])。

足以達到心跳速率降低20%的Ivabradine平均劑量於1-3歲兒童為每天2次0.13  $\pm$  0.04 mg/kg、於3-18歲且體重低於40公斤的兒童為每天2次0.10  $\pm$  0.04 mg/kg、於3-18歲且體重 $>40$ 公斤的兒童為每天2次4.1  $\pm$  2.2 mg。

Ivabradine組於治療第12個月時平均左心室射出分率(LVEF)從31.8%增加到45.3%；而安慰劑組從35.4%增加到42.3%。Ivabradine組中，37.7%的病人NYHA分級有進步，而安慰劑組則為25.0%。這些進步並無統計上的顯著性。

經過一年的時間，Ivabradine於兒童的安全性與成年心衰竭病人所得到的安全性資料類似。Ivabradine對於成長、青春與一般發育長期的影響以及兒童期使用Ivabradine治療以降低心血管罹病率與死亡率的長期療效尚未確立。

歐洲醫藥衛生主管機關已經免除要求呈送本藥對於兒童族群治療心絞痛的試驗結果。

歐洲醫藥衛生主管機關已經免除要求呈送本藥對於0到6個月以下兒童族群治療慢性心衰竭的試驗結果。

#### 【藥物動力學性質】

在生理狀況下，Ivabradine迅速地從錠劑中釋出，並且是高度水溶性的(> 10 mg/ml)。Ivabradine是S-鏡像物，在活體中無生物轉化性。Ivabradine的N-demethylated衍生物已經被鑑定為人體中主要的有效代謝物。

#### 吸收及生體可用率

在口服後Ivabradine迅速並且幾乎完全吸收，於空腹時約1小時達到血漿濃度高峰。由於在腸與肝中的首渡代謝效應(first-pass effect)，本藥錠劑的絕對生體可用率約為40%。

食物會延遲吸收約1小時，並增加血漿濃度達20至30%。建議於餐間服用錠劑以減少個體內差異(請參考【用法、用量】)。

#### 分布

於病人中，Ivabradine約有70%血漿蛋白質結合率，且穩定狀態下分布體積將近100 L。於建議劑量每日2次5 mg下，長期服用後之最大血漿濃度為22 ng/ml (CV=29%)。穩定狀態下平均血漿濃度為10 ng/ml (CV=38%)。

#### 生物轉換性

Ivabradine廣泛地在肝與腸中代謝，僅經由cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)氧化作用。主要活性代謝物為N-demethylated衍生物(S18982)，其濃度約為原型藥的40%。此活性代謝物的代謝也與CYP3A4有關。Ivabradine對CYP3A4的親和性低，顯示無臨床相關的CYP3A4誘導性或抑制性，因此不太可能會影響其他經CYP3A4所代謝的藥物的血漿濃度。相反地，強抑制劑與誘導劑可能會大幅影響Ivabradine血漿濃度(請參考【藥物交互作用及其他形式之交互作用】)。

#### 排除

Ivabradine在血漿中主要排除半衰期約2小時(70~75% AUC)，其有效半衰期為11小時。總清除率約400 ml/min，其腎清除率約70 ml/min。代謝物經糞便與尿液排除程度相似。口服劑量中約4%以原型於尿液中排除。

#### 線性/非線性

口服0.5~24 mg的範圍內，Ivabradine的動力學為線性。

#### 特殊族群的藥物動力學性質

- 老年人：在≥65歲老年人或≥75歲老年人與其他年齡之所有受試族群相比，未觀察到藥動學(AUC及C<sub>max</sub>)的差異。
- 腎功能不全之病人：腎功能不全(清除率15-60 ml/min)對Ivabradine藥動學的影響有限，這是與腎清除率對Ivabradine與其主要代謝物S18982總排除作用貢獻度低(約20%)有關(請參考【用法、用量】)。
- 肝功能不全之病人：於輕度肝功能不全的病人(Child Pugh score ≤ 7)，Ivabradine與主要有效代謝物的AUC約高於正常肝功能者約20%。對中度肝功能不全之病人的資料尚不足以作成結論。對重度肝功能不全之病人尚無資料(請參考【用法、用量】及【禁忌】)。
- 兒童族群：當劑量依據年齡與體重調整時，Ivabradine於6個月大至18歲以下慢性心衰竭兒童的藥物動力學參數與成年人相似。

#### 藥動學/藥效學(PK/PD)關係

藥動學/藥效學關係之分析顯示，於最高每日2次15~20 mg劑量下，心跳降低與Ivabradine及S18982血漿濃度的增加幾乎呈線性關係。在較高的劑量下，心跳降低與Ivabradine血漿濃度不再呈比例而傾向於達到穩定期。當Ivabradine與CYP3A4強抑制劑併用時可達到的高暴露，可能導致心跳過度降低，此風險在與CYP3A4中度抑制劑併用時可能較低(請參考【禁忌】、【特別警語及注意事項】及【藥物交互作用及其他形式之交互作用】)。Ivabradine於6個月大至18歲以下慢性心衰竭兒童的PK/PD關聯性與成年人的PK/PD關聯性相似。

#### 【臨床前安全性資料】

基於傳統安全藥理學試驗、重複劑量毒性試驗、遺傳毒性試驗、潛在致癌性試驗的結果，非臨床資料顯示對於人體無特殊傷害。繁殖性毒性試驗顯示Ivabradine對公鼠及母鼠的生育力無影響。對懷孕動物於器官發生期投藥，在接近治療劑量的暴露下，大鼠胚胎有較高比率的心臟缺陷之機會，在兔子有少數胚胎缺趾(ectrodactylia)。

對狗投與Ivabradine一年(2、7、或24 mg/kg/day的劑量)，觀察其視網膜有可逆性改變，但與眼睛結構的任何損害無關。此資料與Ivabradine的藥理作用是一致的，其與視網膜中過度極性作用所活化的I<sub>h</sub>電流之交交互作用有關，此I<sub>h</sub>電流和心律調節的I<sub>h</sub>電流極為相似。其他長期重複劑量與致癌性試驗顯示無臨床相關的變異。

#### 環境風險評估(ERA)

已經依據歐洲對環境風險評估的準則對Ivabradine進行評估

這些評估的結果證明Ivabradine對環境無影響，且Ivabradine對環境不會產生威脅。

#### 【藥品性質】

##### 1. 賦形劑：

###### 核心

Lactose monohydrate、Magnesium stearate (E 470 B)、  
Maize starch、Maltodextrin、Colloidal anhydrous silica (E 551)

###### 膜衣

Hypromellose (E 464)、Titanium dioxide (E 171)、Macrogol 6000、Glycerol (E 422)、Magnesium stearate (E 470 B)、Yellow iron oxide (E 172)、Red iron oxide (E 172)

##### 2. 不相容性：無

##### 3. 有效期間：3年

##### 4. 儲存條件：30°C以下。

#### 【包裝】

每片14、28、56、84、98、100、112錠膜衣錠，並非所有的都在台灣上市，包裝為鋁箔盒裝。



製造廠及廠址(Manufacturer)：  
Servier (Ireland) Industries Ltd.  
Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Ireland

藥商：新加坡商施維雅股份有限公司台灣分公司  
地址：台北市松江路168號3樓  
電話：02-2568-1380