

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CIRCUNEBI TABLETS 5MG

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: **Nebivolol Hydrochloride5,45 mg**
(tương đương Nebivolol 5 mg)

Thành phần tá dược: Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Corn Starch, Hydroxypropyl Methylcellulose, Tween 80, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén.

Viên nén hình tròn, màu trắng, được khắc ký hiệu “SCP | 295” trên một mặt và được khắc dấu chữ thập trên mặt còn lại. Có thể chia viên nén thành bốn phần bằng nhau.

3. CHỈ ĐỊNH:

Tăng huyết áp:

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Suy tim mạn tính:

Phối hợp với điều trị chuẩn để điều trị suy tim mạn tính ổn định mức độ nhẹ và trung bình ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 70 tuổi).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều dùng:

Tăng huyết áp:

Người lớn:

Dùng 1 viên/ ngày (5 mg), tốt nhất là uống vào cùng một thời gian mỗi ngày.

Tác dụng hạ huyết áp sẽ thấy rõ rệt sau 1 - 2 tuần điều trị. Đôi khi, hiệu quả tối đa đạt được chỉ sau 4 tuần.

Phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác:

Các thuốc chẹn beta có thể được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Cho đến nay, hiệu quả hạ huyết áp tăng cường được quan sát thấy khi nebivolol 5 mg được phối hợp với hydrochlorothiazid 12,5 - 25 mg.

Bệnh nhân suy thận:

Đối với những bệnh nhân suy thận, liều khởi đầu đề nghị là 2,5 mg/ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng liều lên đến 5 mg/ngày.

Bệnh nhân suy gan:

Dữ liệu đối với những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc suy gan còn hạn chế. Do đó, chống chỉ định dùng nebivolol cho những bệnh nhân này.

Người cao tuổi:

Ở những bệnh nhân trên 65 tuổi, liều khởi đầu đề nghị là 2,5 mg/ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng liều lên đến 5 mg/ngày. Tuy nhiên, kinh nghiệm về việc dùng thuốc cho bệnh nhân trên 75 tuổi còn hạn chế, phải thận trọng và kiểm soát chặt chẽ khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhi:

Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của nebivolol trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu sẵn có. Do đó, không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Suy tim mạn tính:

Điều trị suy tim mạn tính ổn định bắt đầu bằng việc tăng liều từ từ cho đến khi đạt được liều duy trì tối ưu đối với từng bệnh nhân.

Bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định không có cơn suy tim cấp xảy ra trong vòng 6 tuần trước đó. Bác sĩ điều trị phải có kinh nghiệm trong điều trị bệnh suy tim mạn tính.

Đối với các bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị bệnh tim mạch bao gồm các thuốc lợi tiểu và/ hoặc digoxin và/ hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin và/ hoặc thuốc đối kháng angiotensin II, nên duy trì ổn định liều dùng của các thuốc này trong 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị với nebivolol.

Chuẩn độ tăng liều nên được tiến hành theo từng bước sau, với khoảng cách giữa các lần tăng liều là 1 - 2 tuần tùy theo dung nạp của bệnh nhân: 1,25 mg nebivolol, tăng đến 2,5 mg nebivolol dùng 1 lần/ngày, sau đó là 5 mg x 1 lần/ngày, sau đó là 10 mg x 1 lần/ngày.

Liều tối đa khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ngày.

Khi bắt đầu điều trị và mỗi lần tăng liều nên được giám sát bởi một bác sĩ có kinh nghiệm, trong ít nhất 2 giờ để đảm bảo rằng các trạng thái lâm sàng vẫn ổn định (đặc biệt là huyết áp, nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, dấu hiệu của suy tim trầm trọng hơn).

Sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn có thể ngăn cản tất cả bệnh nhân được điều trị với liều tối đa khuyến cáo. Nếu cần thiết, liều đạt được cũng có thể được giảm dần từng bước và dùng lại khi thích hợp.

Trong giai đoạn chuẩn độ liều, nếu bệnh suy tim trầm trọng hơn hoặc bệnh nhân không dung nạp thuốc, đầu tiên phải giảm liều nebivolol hoặc dừng thuốc ngay lập tức nếu cần thiết (trong trường hợp hạ huyết áp nặng, bệnh suy tim trầm trọng hơn kèm theo phù phổi cấp, sốc tim, nhịp tim chậm triệu chứng, block nhĩ thất).

Điều trị suy tim mạn tính ổn định với nebivolol thường là điều trị dài hạn.

Không được ngừng điều trị với nebivolol đột ngột vì có thể dẫn đến tình trạng suy tim trầm trọng hơn tạm thời. Nếu việc ngừng thuốc là cần thiết, nên giảm nửa liều từ từ hàng tuần.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình vì việc tăng đến liều dung nạp tối đa được điều chỉnh theo từng bệnh nhân. Chưa có kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy thận nặng (creatinin huyết thanh $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Do đó, không khuyến cáo dùng nebivolol cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan:

Dữ liệu đối với bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Do đó, chống chỉ định dùng nebivolol cho những bệnh nhân này.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều vì việc tăng đến liều dung nạp tối đa được điều chỉnh theo từng bệnh nhân.

Bệnh nhi:

Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của nebivolol trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Do đó, không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên. Không có dữ liệu sẵn có.

Cách dùng:

Dùng đường uống. Có thể dùng cùng bữa ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với dược chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Suy gan hoặc suy giảm chức năng gan.



- Suy tim cấp, sốc tim, hoặc trong các giai đoạn suy tim mất bù cần điều trị bằng thuốc tăng co bóp dạng tiêm tĩnh mạch.

Ngoài ra, cũng giống như các thuốc chẹn beta khác, chống chỉ định dùng nebivolol trong các trường hợp:

- Hội chứng suy nút xoang, bao gồm cả block xoang nhĩ.
- Block tim độ 2 và độ 3 (mà chưa đặt máy tạo nhịp).
- Tiền sử co thắt phế quản hoặc hen phế quản.
- U tủy thượng thận chưa điều trị.
- Nhiễm acid chuyển hóa.
- Nhịp tim chậm (nhịp tim < 60 bpm trước khi bắt đầu điều trị).
- Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).
- Rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Các thận trọng và cảnh báo sau đây được áp dụng cho tất cả các thuốc chẹn beta nói chung.

Gây mê:

Tiếp tục điều trị bằng các thuốc chẹn beta làm giảm nguy cơ loạn nhịp tim trong khi gây mê và đặt ống nội khí quản. Nếu ngừng dùng các thuốc chẹn beta trước khi phẫu thuật thì nên ngừng ít nhất 24 giờ trước đó.

Phải thận trọng khi dùng một số thuốc gây mê vì có thể gây giảm sức bóp cơ tim. Tiêm tĩnh mạch atropin có thể giúp bệnh nhân tránh được phản ứng cường phế vị.

Tim mạch:

Nhìn chung, các thuốc chẹn beta không nên được sử dụng cho những bệnh nhân suy tim sung huyết chưa được điều trị, trừ khi tình trạng suy tim đã được ổn định.

Đối với những bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim cục bộ, việc điều trị bằng các thuốc chẹn beta nên ngừng từ từ, ví dụ như qua 1 - 2 tuần. Nếu cần thiết, phác đồ thay thế nên được bắt đầu tại cùng thời điểm, để tránh đợt cấp các cơn đau thắt ngực.

Các thuốc chẹn beta có thể làm chậm nhịp tim. Nếu nhịp tim dưới 50 - 55 bpm khi nghỉ ngơi và/ hoặc bệnh nhân bị các triệu chứng gợi ý nhịp tim chậm thì nên giảm liều.

Thuốc chẹn beta nên được dùng thận trọng trong các trường hợp sau:

+ Ở những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh hoặc hội chứng Raynaud, khớp khiếm cách hồi), vì các rối loạn này có thể trầm trọng hơn.

+ Ở những bệnh nhân bị block tim độ 1, vì tác dụng làm chậm thời gian dẫn truyền của các thuốc chẹn beta.

+ Ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực thể Prinzmetal vì sự co thắt động mạch vành qua trung gian đối kháng thụ thể alpha: các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tần suất và thời gian cơn đau thắt ngực.

Sự phối hợp giữa nebivolol với các thuốc đối kháng kênh calci loại verapamil và diltiazem, các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, các thuốc hạ huyết áp tác dụng trung ương nhìn chung không được khuyến cáo.

Chuyển hoá/ Nội tiết:

Nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường vì nebivolol có thể che đậy một số triệu chứng hạ đường huyết (như nhịp tim nhanh, đánh trống ngực).

Các thuốc chẹn beta có thể che đậy các triệu chứng nhịp tim nhanh ở những bệnh nhân bị cường giáp. Ngừng thuốc đột ngột có thể làm tăng cường các triệu chứng.

Hô hấp:

Ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, có thể sử dụng các thuốc đối kháng beta nhưng phải thận trọng vì co thắt đường thở có thể trầm trọng hơn.

Khác:

Bệnh nhân có tiền sử bệnh vảy nến chỉ nên dùng thuốc chẹn beta khi đã cân nhắc cẩn thận.

HARI

PHI
DI
HÀNH
CHỈ

★

Thuốc chẹn beta có thể gây tăng mức độ nhạy cảm với các dị nguyên và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng phản vệ.

Việc khởi đầu điều trị bệnh suy tim mạn tính với nebivolol cần kiểm soát đều đặn. Không được đột ngột dừng thuốc trừ khi có chỉ định rõ ràng. Để biết thêm thông tin xin xem mục “*Cách dùng, liều dùng*”.

Lactose:

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai:

Nebivolol có thể gây hại đối với thai kỳ và/ hoặc bào thai/ trẻ sơ sinh. Nhìn chung, các thuốc chẹn beta làm giảm lưu lượng tuần hoàn qua nhau thai, nên làm bào thai kém phát triển, thai chết lưu, sảy thai hoặc chuyển dạ sớm. Các tác dụng không mong muốn khác (ví dụ: hạ huyết áp và nhịp tim chậm) có thể xảy ra đối với thai nhi và trẻ sơ sinh. Nếu việc điều trị bằng các thuốc chẹn beta là cần thiết thì nên dùng các thuốc ức chế chọn lọc trên thụ thể beta 1.

Không nên sử dụng nebivolol khi mang thai trừ khi thực sự cần thiết. Nếu việc điều trị với nebivolol là cần thiết thì phải theo dõi sát lưu lượng máu đến tử cung - nhau và sự phát triển của bào thai. Trong trường hợp gây tác hại cho người mẹ và thai nhi thì nên cân nhắc sử dụng thuốc khác. Trẻ sơ sinh phải được theo dõi chặt chẽ. Các triệu chứng của hạ huyết áp và nhịp tim chậm thường xảy ra trong 3 ngày đầu tiên.

Phụ nữ cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nebivolol bài tiết được qua sữa. Trên người, chưa biết liệu thuốc này có bài tiết vào sữa của người mẹ hay không. Hầu hết các thuốc chẹn beta, đặc biệt là các chất tan trong mỡ như nebivolol và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó bài tiết vào sữa mẹ mặc dù với những mức độ khác nhau. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ. Do đó, không cho trẻ bú mẹ khi đang dùng nebivolol.

Khả năng sinh sản:

Nebivolol không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống ngoại trừ ở liều cao hơn vài lần so với liều khuyến cáo tối đa cho người khi quan sát thấy các tác dụng phụ trên cơ quan sinh sản đực và cái ở chuột cống và chuột nhắt. Ảnh hưởng của nebivolol đối với khả năng sinh sản của người vẫn chưa được biết.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các nghiên cứu dược lý học cho thấy nebivolol 5 mg không ảnh hưởng đến chức năng tâm thần vận động. Khi lái xe và vận hành máy móc, nên tính đến rằng hoa mắt và mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

9.1. Tương tác dược lực học:

Các tương tác sau đây được áp dụng cho các thuốc chẹn beta nói chung.

Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo:

Các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (quinidin, hydroquinidin, cibenzolin, flecainid, disopyramid, lidocain, mexiletin, propafenon): tác dụng làm chậm thời gian dẫn truyền nhĩ - thất và giảm sức co bóp của cơ tim.

Các thuốc chẹn kênh calci loại verapamil/ diltiazem: giảm sức co bóp cơ tim và ức chế sự dẫn truyền nhĩ - thất. Tiêm tĩnh mạch verapamil cho những bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chẹn beta có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức và block nhĩ - thất.

Các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung ương (clonidin, guanfacin, moxonidin, methyl dopa, rilmenidin): việc phối hợp sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung ương có thể làm trầm trọng hơn tình trạng suy tim do làm giảm trương lực của thần kinh giao cảm trung ương (giảm nhịp tim và cung lượng tim, giãn mạch máu). Ngừng thuốc đột ngột, đặc biệt nếu trước khi ngừng sử dụng thuốc chẹn beta, có thể làm tăng nguy cơ “tăng huyết áp dội ngược”.

Sử dụng đồng thời yêu cầu thận trọng:

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (Amiodaron): có thể ảnh hưởng đến thời gian dẫn truyền nhĩ - thất.

Thuốc gây mê - nhóm halogen hoá dễ bay hơi: sử dụng đồng thời các thuốc chẹn beta và các thuốc gây mê có thể làm giảm nhịp tim nhanh phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp. Theo nguyên tắc chung, tránh dùng đột ngột các thuốc chẹn beta. Nên thông báo cho bác sĩ gây mê biết bệnh nhân đang dùng thuốc nebivolol.

Insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống: mặc dù nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu, nhưng việc sử dụng đồng thời có thể che đậy các triệu chứng hạ glucose máu (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh).

Baclofen (thuốc giãn cơ), amifostin (thuốc hỗ trợ điều trị ung thư): dùng đồng thời với thuốc điều trị tăng huyết áp có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp, do đó nên điều chỉnh liều của thuốc hạ huyết áp.

Các phối hợp nên cân nhắc:

Glycosid Digitalis: dùng đồng thời có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất. Các nghiên cứu lâm sàng với nebivolol không cho thấy bất cứ một bằng chứng lâm sàng nào về tương tác thuốc. Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin.

Thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nicardipin, nimodipin, nitrendipin): việc sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, và không thể loại trừ sự tăng nguy cơ suy giảm thêm chức năng bơm của tâm thất ở bệnh nhân suy tim.

Thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm (loại ba vòng, loại barbiturat và loại phenothiazin): dùng đồng thời có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta (tác dụng hiệp đồng).

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): không ảnh hưởng đến tác dụng hạ huyết áp của nebivolol.

Các thuốc cường giao cảm: sử dụng đồng thời có thể làm mất tác dụng của các thuốc chẹn beta. Các thuốc chẹn beta có thể kích thích hoạt tính alpha adrenergic không đối kháng của các thuốc cường giao cảm với cả tác dụng alpha và beta adrenergic (nguy cơ tăng huyết áp, nhịp tim chậm nghiêm trọng và block tim).

9.2. Tương tác dược động học:

Vì chuyển hoá của nebivolol liên quan đến isoenzym CYP2D6, do đó, việc dùng thuốc đồng thời với các thuốc ức chế enzym này, đặc biệt là paroxetin, fluoxetin, thioridazin và quinidin có thể làm tăng nồng độ nebivolol trong huyết tương, làm tăng nguy cơ nhịp tim chậm quá mức và các tác dụng không mong muốn khác.

Dùng đồng thời với cimetidin làm tăng nồng độ nebivolol trong huyết tương nhưng không làm thay đổi hiệu quả lâm sàng. Dùng đồng thời với ranitidin không ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol. Dùng nebivolol trong bữa ăn và thuốc kháng acid giữa các bữa ăn, hai loại thuốc này có thể đồng kê đơn.

Phối hợp nebivolol với nicardipin làm tăng nhẹ nồng độ của cả hai thuốc trong huyết tương nhưng không làm thay đổi hiệu quả lâm sàng. Dùng thuốc cùng với rượu, furosemid hoặc hydrochlorothiazid không làm ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol. Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học và dược lực học của warfarin.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các biến cố bất lợi được liệt kê riêng đối với tăng huyết áp và suy tim mạn tính do có sự khác biệt về bệnh nền.

Tăng huyết áp:

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo, hầu hết các trường hợp là nhẹ đến trung bình, được liệt kê ở bảng dưới đây, được phân loại theo hệ thống cơ quan và theo trình tự tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm ($< 1/10.000$), không rõ (không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có)

Hệ thống cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Rất hiếm	Không rõ
Rối loạn hệ miễn dịch				Phù mạch thần kinh, quá mẫn
Rối loạn tâm thần		Ác mộng, trầm cảm		
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, hoa mắt, dị cảm		Ngất	
Rối loạn mắt		Giảm thị lực		
Rối loạn tim		Nhịp tim chậm, suy tim, block nhĩ - thất, chậm dẫn truyền nhĩ - thất		
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp, (tăng) khập khiễng cách hồi		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Co thắt phế quản		
Rối loạn tiêu hoá	Táo bón, buồn nôn, tiêu chảy	Khó tiêu, đầy hơi, nôn mửa		
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa, phát ban, ban đỏ	Bệnh vẩy nến nặng thêm	Mề đay
Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản		Bất lực		
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Mệt mỏi, phù			

Các phản ứng không mong muốn sau đây cũng được báo cáo với một số thuốc chẹn beta: ảo giác, rối loạn tâm thần, lẫn lộn, lạnh/ tím tái đầu chi, hội chứng Raynaud, khô mắt, độc tính trên niêm mạc mắt kiểu practolol.

Suy tim mạn tính:

Dữ liệu về tác dụng không mong muốn đối với bệnh nhân suy tim mạn tính được thống kê từ một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược trên 1067 bệnh nhân dùng nebivolol và 1061 bệnh nhân dùng giả dược. Trong nghiên cứu này, có tổng số 449 bệnh nhân dùng nebivolol (42,1%) gặp các tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến dùng thuốc so với 334 bệnh nhân dùng giả dược (31,5%). Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở các bệnh nhân dùng nebivolol là nhịp tim chậm và hoa mắt, đều xảy ra ở khoảng 11% bệnh nhân. Tần suất tương ứng với nhóm dùng giả dược là khoảng 2% và 7%.

Tỉ lệ bị các tác dụng không mong muốn được liệt kê sau đây (có khả năng liên quan đến việc dùng thuốc) được xem như đặc biệt liên quan đến bệnh nhân được điều trị suy tim mạn tính:

- Suy tim tiến triển nặng hơn xảy ra ở 5,8% bệnh nhân dùng nebivolol so với 5,2% bệnh nhân dùng giả dược.
- Hạ huyết áp thể đứng được báo cáo ở 2,1% bệnh nhân dùng nebivolol so với 1,0% bệnh nhân dùng giả dược.
- Không dung nạp thuốc được báo cáo ở 1,6% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,8% bệnh nhân dùng giả dược.
- Block nhĩ - thất độ 1 được báo cáo ở 1,4% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,9% bệnh nhân dùng giả dược.
- Phù chi dưới được báo cáo ở 1,0% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,2% bệnh nhân dùng giả dược.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Không có dữ liệu về quá liều khi dùng nebivolol.

Triệu chứng:

Triệu chứng quá liều khi dùng thuốc chẹn beta là: nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản và suy tim cấp.

Điều trị:

Trong trường hợp quá liều hoặc quá mẫn, bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ và được điều trị tại khoa chăm sóc tích cực. Nên kiểm tra nồng độ glucose máu. Sự hấp thu phần thuốc còn lại trong dạ dày có thể được ngăn lại bằng cách rửa dạ dày và uống than hoạt hoặc thuốc nhuận tràng. Hô hấp nhân tạo có thể được yêu cầu. Nhịp tim chậm hoặc phản ứng cường phế vị có thể điều trị được bằng cách dùng atropin hoặc methylatropin. Hạ huyết áp và sốc có thể xử trí bằng cách truyền huyết tương/ hoặc các dung dịch thay thế huyết tương và nếu cần, có thể dùng các catecholamin. Tác dụng chẹn beta có thể được đối kháng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm isoprenalin hydroclorid, bắt đầu với liều khoảng 5 µg/phút, hoặc dobutamin bắt đầu với liều khoảng 2,5 µg/phút, cho đến khi đạt được hiệu quả yêu cầu. Trong trường hợp kháng trị, isoprenalin có thể được kết hợp với dopamin. Nếu vẫn chưa đạt được hiệu quả mong muốn thì có thể cân nhắc tiêm tĩnh mạch glucagon với liều 50 - 100 µg/kg. Nếu cần, tiêm nhắc lại trong vòng 1 giờ, sau đó, nếu cần có thể truyền tĩnh mạch glucagon 70 µg/kg/giờ. Trong một số hiếm các trường hợp nhịp tim chậm kháng trị, có thể đặt máy tạo nhịp tim.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn beta chọn lọc.

Mã ATC: C07AB12

Nebivolol là hỗn hợp racemic của hai loại đồng phân quang học, SRRR-nebivolol (hoặc D-nebivolol) và RSSS-nebivolol (hoặc L-nebivolol). Thuốc phối hợp hai tác dụng dược lý:

- Nó là một chất đối kháng thụ thể beta có chọn lọc và cạnh tranh: tác dụng này là của đồng phân đối quang SRRR (đồng phân đối quang D).
 - Nó có đặc tính gây giãn mạch nhẹ do tương tác với con đường L-arginin/ nitric oxid.
- Dùng nebivolol liều đơn hay liều nhắc lại làm giảm nhịp tim và hạ huyết áp khi nghỉ ngơi và

khi vận động thể lực, ở cả những người có huyết áp bình thường và cả những bệnh nhân tăng huyết áp. Hiệu quả hạ huyết áp được duy trì khi điều trị lâu dài.

Ở liều điều trị, nebivolol không có tác dụng đối kháng hệ alpha-adrenergic.

Trong quá trình điều trị ngắn và điều trị dài ngày với nebivolol cho bệnh nhân tăng huyết áp, sức cản mạch máu toàn thân giảm. Mặc dù nhịp tim giảm, nhưng cung lượng tim khi nghỉ và khi vận động thể lực cũng không đổi do tăng thể tích nhát bóp. Liên quan lâm sàng của sự khác nhau về huyết động học này khi so với các chất chẹn thụ thể beta 1 khác chưa được thiết lập đầy đủ.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, nebivolol làm tăng đáp ứng giãn mạch qua trung gian NO đối với acetylcholin mà thông số này giảm ở những bệnh nhân rối loạn chức năng nội mạc.

Về tỉ lệ tử vong và tỉ lệ bệnh tật, trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược tiến hành trên 2128 bệnh nhân ≥ 70 tuổi (tuổi trung bình là 75,2) bị suy tim mạn tính ổn định có hoặc không có suy giảm phân suất tống máu thất trái (LVEF trung bình: $36 \pm 12,3\%$, với phân bố như sau: LVEF $< 35\%$ ở 56% bệnh nhân; LVEF: 35% - 45% ở 25% bệnh nhân và LVEF $> 45\%$ ở 19% bệnh nhân) được theo dõi trong thời gian trung bình 20 tháng, nebivolol thuộc nhóm trị liệu tiêu chuẩn tốt nhất, kéo dài đáng kể thời gian xuất hiện tử vong hoặc nhập viện vì nguyên nhân tim mạch (kết cục chính là hiệu quả) với tỉ lệ giảm nguy cơ tương đối 14% (tỉ lệ giảm nguy cơ tuyệt đối là 4,2%). Nguy cơ giảm sau 6 tháng điều trị và duy trì trong suốt quá trình điều trị (trung bình là 18 tháng). Hiệu quả của nebivolol không phụ thuộc vào tuổi tác, giới tính hoặc LVEF của quần thể nghiên cứu. Lợi ích giảm tử vong do mọi nguyên nhân không khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với giả dược (giảm tỉ lệ tử vong tuyệt đối 2,3%).

Tỉ lệ đột tử giảm được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng nebivolol (4,1% so với 6,6%, giảm tương đối 38%).

Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* ở động vật cho thấy nebivolol không có hoạt tính giao cảm nội tại.

Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* ở động vật cho thấy nebivolol dùng ở liều được lý không có tính ổn định màng.

Ở người tình nguyện khoẻ mạnh, nebivolol không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng gắng sức tối đa hoặc tính bền bỉ.

Bằng chứng tiền lâm sàng và lâm sàng hiện có ở bệnh nhân tăng huyết áp không cho thấy nebivolol có ảnh hưởng bất lợi đến chức năng cương dương.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Cả hai đồng phân đối quang của nebivolol đều hấp thu nhanh sau khi uống. Việc hấp thu của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi thức ăn; nebivolol có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố:

Trong huyết tương, cả hai đồng phân đối quang của nebivolol liên kết chủ yếu với albumin.

Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương là 98,1% đối với đồng phân SRRR và 97,9% đối với đồng phân RSSS.

Chuyển hóa:

Nebivolol được chuyển hoá rộng rãi, một phần thành chất chuyển hoá hydroxyl có hoạt tính. Nebivolol được chuyển hoá thông qua hydroxyl hoá vòng no và vòng thơm, khử N-alkyl và glucuronid hoá, ngoài ra, glucuronid của chất chuyển hoá hydroxyl cũng được hình thành. Sự chuyển hóa của nebivolol bằng cách hydroxyl hóa vòng thơm phụ thuộc vào tính đa hình oxy hóa di truyền của enzym CYP2D6. Sinh khả dụng đường uống của nebivolol trung bình là 12% ở những người chuyển hóa nhanh và gần như hoàn toàn ở những người chuyển hóa chậm. Ở trạng thái ổn định và liều như nhau, nồng độ đỉnh trong huyết tương của nebivolol dạng không biến đổi gấp khoảng 23 lần ở người chuyển hóa kém so với ở người chuyển hóa

mạnh. Khi xem xét thuốc dạng không biến đổi cùng với các chất chuyển hóa có hoạt tính, thì sự chênh lệch về nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1,3 - 1,4 lần. Vì sự thay đổi trong tốc độ chuyển hoá, liều lượng nebivolol luôn nên được điều chỉnh cho từng đối tượng bệnh nhân: người chuyển hoá kém vì thế cần liều thấp hơn.

Thải trừ:

Ở người chuyển hoá nhanh, thời gian bán thải của các đồng phân đối quang nebivolol trung bình là 10 giờ. Ở người chuyển hoá chậm, thời gian sẽ kéo dài gấp 3 - 5 lần. Ở người chuyển hoá nhanh, nồng độ trong huyết tương của đồng phân đối quang RSSS cao hơn đồng phân SRRR một chút. Ở người chuyển hoá chậm, sự khác biệt này sẽ lớn hơn. Ở người chuyển hoá nhanh, thời gian bán thải của các chất chuyển hoá hydroxyl của cả hai dạng đồng phân trung bình là 24 giờ, và ở người chuyển hoá chậm thì thời gian này kéo dài gấp 2 lần.

Ở hầu hết đối tượng nghiên cứu (người chuyển hoá nhanh), nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định trong vòng 24 giờ đối với nebivolol và khoảng vài ngày đối với chất chuyển hoá hydroxyl.

Một tuần sau khi dùng thuốc, 38% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu và 48% thải trừ qua phân. Nebivolol thải trừ qua nước tiểu ở dạng không biến đổi nhỏ hơn 0,5% liều dùng.

Tuyến tính/ không tuyến tính:

Nồng độ thuốc trong huyết tương tỉ lệ thuận với liều từ 1 mg tới 30 mg. Dược động học của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi độ tuổi.

14. DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG:

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thường quy về độc tính gen, độc tính trên khả năng sinh sản và phát triển cũng như khả năng gây ung thư. Tác động có hại đến chức năng sinh sản chỉ được ghi nhận ở liều cao, vượt quá nhiều lần liều khuyến cáo tối đa cho con người.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản dưới 30°C.

17. HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

TCCS.

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

2nd Plant, STANDARD CHEM. & PHARM. CO., LTD.

No. 154, Kaiyuan Road, Sinying District, Tainan City 73055, Đài Loan.

