



A/s: 45 x 26 x 93 mm

P 199 C P 3275 C P Blue 072 C P 376 C Black

 AUROBINDO Packaging Development		Product Name	Component	Item Code	Date & Time
		NEBSTYLE 5 mg	Carlon (3x10's)	P1044417	28.07.2021 & 10.45 am
		Country/Customer	Version No.	Reason of Issue	Reviewed / Approved by
		Row_U3	02	Submission	
Team Leader	Kiran K	Dimensions (mm)	Colours : 05		
Initiator	Shirisha N	A/s: 45 x 26 x 93 mm	 44417		
Artist	Sree Designers	Pharma Code: 44417			
Additional Information:		Dimensions Changed : 08.07.2021		Sign / Date	



← UNWINDING DIRECTION ← Foil Unwinding Direction on Machine

← UNWINDING DIRECTION ← Foil Unwinding Direction on Machine

 AUROBINDO Packaging Development	Product Name		Component	Item Code	Date & Time
	NEBSTYLE 5mg		Foil (10's)	P0120142	09.06.2021 & 04.55 pm
	Country/Customer		Version No.	Reason of Issue	Reviewed / Approved by
	Row_U3		01	Submission	
	Dimensions (mm)		Colours : 01		
	A/s: 89 x 39 mm (180 mm)				
	Team Leader	Kiran K			
	Initiator	Shirisha N			
	Artist	Sree Designers			
	Additional Information:				

Rx

Nebstyle 5

Các dấu hiệu lưu ý và 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 tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*
- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất:

Nebivolol (dưới dạng Nebivolol hydroclorid) 5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, maize starch, croscarmellose sodium, hypromellose (methocel E15LV premium EP), polysorbate 80, silica colloidal anhydrous, cellulose microcrystalline (PH 102), magnesium stearate.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén không bao hình tròn, màu trắng đến trắng ngà, được khắc “N L 5” được phân chia bằng vạch kẻ ở một mặt của viên nén và trơn ở mặt còn lại.

3. CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Suy tim mạn tính (CHF)

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

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Liều lượng

Tăng huyết áp

Người trưởng thành

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 chỉ đạt được sau 4 tuần.

Phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác

Các thuốc ức chế beta có thể được sử dụng đơn thuần hay phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Cho đến nay, hiệu quả hạ huyết áp được tăng cường khi nebivolol 5 mg được phối hợp với hydrochlorothiazid 12,5 - 25mg.

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 rối loạn 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. Tuy nhiên, ít có kinh nghiệm về việc dùng thuốc cho bệnh nhân trên 75 tuổi, phải thận trọng và kiểm soát chặt chẽ khi dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của nebivolol trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Do đó, không đề nghị dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Suy tim mạn tính

Để điều trị suy tim mạn tính ổn định, phải tăng liều từ từ cho đến khi đạt được liều tối ưu đối với từng bệnh nhân.

Bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định là những bệnh nhân không bị các cơn suy tim cấp xảy ra trong vòng 6 tuần trước đó. Bác sỹ điều trị phải là người 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 enzym ACE và/hoặc các 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.

Điều chỉnh liều tăng dần nên được tiến hành theo từng bước sau, với khoảng cách giữa các lần tăng liều là 1 - 2 tuần tùy theo đáp ứng 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 là 10 mg x 1 lần/ngày.

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

Sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn có thể làm cho các bệnh nhân không thể được điều trị với liều tối đa. Nếu cần thiết, liều tối đa cũng có thể giảm từng bước và dùng lại liều phù hợp.

Trong quá trình điều chỉnh liều, nếu bệnh suy tim trầm trọng hơn hoặc bệnh nhân không dung nạp thuốc, đầu tiên là phải giảm liều nebivolol hoặc dùng 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 ngày.

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

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình vì việc tăng đến liều 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 nên 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 liều tối đa dung nạp được đã được điều chỉnh cho từng bệnh nhân.

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của nebivolol trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Do đó, không đề nghị dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống

Thuốc có thể uống trong bữa ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH.

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc
- Suy gan hoặc rối loạn chức năng gan.
- Suy tim cấp, sốc tim, hoặc suy tim mất bù từng đợt phải dùng các thuốc làm co cơ tim tiềm tính mạch.

Ngoài ra, cũng giống như các thuốc ức chế 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 được điều trị
- Nhiễm toan chuyển hoá
- Nhịp tim chậm (nhịp tim < 60 bpm trước khi bắt đầu điều trị)
- Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg)
- Bệnh mạch máu ngoại biên nặng.

6. CẢNH BÁO & THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Xem thêm mục **Các tác dụng không mong muốn của thuốc.**

Các thận trọng và cảnh báo sau đây được áp dụng cho tất cả các thuốc ức chế beta nói chung:

Gây mê

Tiếp tục điều trị bằng các thuốc ức chế beta làm giảm nguy cơ loạn nhịp tim trong khi gây mê và đặt ống nội khí quản. Nếu ngừng dùng các thuốc ức chế 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.

Tiềm tĩnh mạch atropin có thể giúp bệnh nhân tránh được phản ứng cường phế vị.

Tim mạch

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

Đối với những bệnh nhân bị thiếu máu tim cục bộ, việc điều trị bằng các thuốc ức chế beta nên ngừng từ từ, ví dụ như qua 1-2 tuần. Nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị bằng các thuốc khác tại cùng thời điểm ngừng thuốc để tránh tái phát các cơn đau thắt ngực quá mức.

Các thuốc ức chế 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 thấy nhịp tim chậm thì nên giảm liều.

Nên dùng các thuốc ức chế beta với các thận trọng sau:

Ở những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh hoặc hội chứng Raynaud's, 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 ức chế beta.

Ở những bệnh nhân có đau thắt ngực Prinzmetal do tác dụng đối kháng thụ thể alpha gây ra co thắt động mạch vành; các thuốc ức chế beta có thể làm tăng tần suất và thời gian cơn đau thắt ngực.

Nhìn chung không khuyến cáo phối hợp giữa nebivolol với các thuốc ức chế kênh calci nhóm verapamil và diltiazem, các thuốc chống loạn nhịp nhóm I, các thuốc hạ huyết áp tác dụng trên trung ương.

Chuyển hóa/Nội tiết

Nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ đường huyết 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 dấu hiệu hạ đường huyết (như tim đập nhanh, đánh trống ngực).

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

Hô hấp

Ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, có thể sử dụng các thuốc ức chế beta nhưng phải thận trọng vì có thể tăng co thắt đường hô hấp.

Thận trọng khác

Bệnh nhân có tiền sử bệnh vảy nến chỉ được dùng các thuốc ức chế beta khi đã cân nhắc cẩn thận.

Các thuốc ức chế beta có thể gây tăng nhạy cảm với các dị nguyên và làm trầm trọng thêm các phản ứng quá mẫn.

Cần phải kiểm soát đều đặn khi khởi đầu điều trị suy tim mạn tính với nebivolol. Không được đột ngột dùng thuốc trừ khi có chỉ định rõ ràng.

Tá dược

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

Thuốc này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên nén, nghĩa là về cơ bản là 'không có natri'.

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

Sử dụng cho phụ nữ có thai

Nebivolol có thể gây hại đối với thai kỳ và/hoặc thai nhi/trẻ sơ sinh. Nhìn chung, các thuốc ức chế 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 ức chế 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 thai và sự phát triển của bào thai. Trong trường hợp gây 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 đường huyết và nhịp tim chậm thường xảy ra trong 3 ngày đầu tiên.

Sử dụng thuốc cho 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 ức chế beta, đặc biệt là các chế phẩm tan trong mỡ như nebivolol và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó bài tiết vào sữa mẹ mặc dù với những mức độ khác nhau. Do đó, không cho trẻ bú mẹ khi đang dùng nebivolol.

Khả năng sinh sản

Khi quan sát tác dụng không mong muốn trên cơ quan sinh sản đực và cái ở chuột cống và chuột nhắt, nebivolol không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột ngoại trừ ở liều cao hơn nhiều lần so với liều khuyến cáo tối đa ở người. Vẫn chưa biết tác dụng của nebivolol lên khả năng sinh sản của người.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, 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 chú ý rằng hoa mắt và mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra.

9. TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Tương tác dược lực học:

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

Các phối hợp không được đề nghị:

- 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 ức chế 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 ức chế 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 đó đã ngừng sử dụng các ức chế beta, có thể gây tăng nguy cơ "tăng huyết áp dội ngược".

Các phối hợp phải 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 hóa dễ bay hơi: sử dụng đồng thời các thuốc ức chế beta và các thuốc gây mê có thể làm suy yếu nhịp tim nhanh phản xạ và tăng nguy cơ hạ huyết áp. Theo nguyên tắc chung, tránh dùng đột ngột các thuốc ức chế beta. Nên thông báo cho bác sỹ gây mê biết bệnh nhân đang dùng thuốc nebivolol.
- Insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống: mặc dù nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ đường huyết, nhưng việc sử dụng đồng thời có thể che đậy các triệu chứng hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh).
- Baclofen (thuốc chống co thắt), amifostin (thuốc hỗ trợ trị ung thư): dùng đồng thời với các thuốc điều trị tăng huyết áp có thể làm tăng tác dụng giảm huyết áp, do đó liều của thuốc hạ huyết áp cần được điều chỉnh phù hợp.

Các phối hợp nên cân nhắc:

- *Các glycosid trợ tim:* 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 ức chế 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 những bệnh nhân suy tim.
- *Thuốc chống loạn thần, các thuốc chống trầm cảm (loại ba vòng, loại barbiturat và loại phenothiazin):* dùng đồng thời có thể làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc ức chế 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 ức chế beta. Các thuốc ức chế beta có thể kích thích tác dụng alpha adrenergic của các thuốc cường giao cảm với cả hệ alpha và beta-adrenergic (nguy cơ tăng huyết áp, nhịp tim chậm và block tim).

Các tương tác dược động học:

Vì chuyển hóa 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 phối hợp đồng thời nebivolol với cimetidin làm tăng nồng độ nebivolol trong huyết tương nhưng không làm thay đổi hiệu quả trên lâm sàng. Dùng đồng thời với ranitidin không ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol. Miễn là uống nebivolol trong bữa ăn, hoặc có dùng thuốc kháng acid giữa các bữa ăn, hai loại thuốc này có thể dùng cùng nhau.

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 có ảnh hưởng đến dược động học và dược lý học của warfarin.

Tương kỵ

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây là độc lập với tác dụng hạ huyết áp và suy tim mạn tính vì có sự khác nhau về tình trạng bệnh lý kèm theo.

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 các hệ cơ quan trong cơ thể và theo thứ tự tần suất:

Hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ - < 1/10)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ - < 1/100)	Rất hiếm gặp ($\leq 1/10.000$)	Không biết
Rối loạn hệ miễn dịch				Phù mạch thần kinh, phản

				ứng quá mẫn
Rối loạn tâm thần		Ác mộng, trầm cảm		
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, hoa mắt, dị cảm		Ngất	
Rối loạn thị giác		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 ngực, trung thất, hệ hô hấp	Khó thở	Co thắt phế quản		
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón, buồn nôn, tiêu chảy	Khó tiêu, đầy hơi, nôn		
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa, phát ban, ban đỏ	Bệnh vẩy nến nặng thêm	Mày đay
Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản		Bất lực		
Các rối loạn chung	Mệt mỏi, phù			

Các tác dụng không mong muốn sau đây cũng được báo cáo với một số thuốc ức chế 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

Các dữ liệu về tác dụng không mong muốn đối với những bệnh nhân suy tim được thống kê từ một thử nghiệm lâm sàng có so sánh với giả được trên 1067 bệnh nhân dùng nebivolol và 1061 bệnh nhân dùng giả được. 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 được (31,5%). Các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở các bệnh nhân dùng nebivolol là nhịp tim chậm và hoa mắt, xảy ra ở khoảng 11% bệnh nhân. Tần suất tương ứng với nhóm dùng giả được là khoảng 2% và 7%.

Tỷ lệ bị các tác dụng không mong muốn được liệt kê sau đây (có khả năng liên quan đến việc dùng thuốc), đặc biệt liên quan đến bệnh nhân 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 được.

- 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 I 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 & CÁCH XỬ TRÍ

Không có dữ liệu về quá liều khi dùng nebivolol.

Triệu chứng quá liều khi dùng các thuốc ức chế beta là:

- Nhịp tim chậm
- Hạ huyết áp
- Co thắt phế quản
- 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 săn sóc tích cực. Nên kiểm tra nồng độ đường huyết. Sự hấp thu phần thuốc còn lại trong dạ dày có thể được ngăn lại được bằng cách rửa dạ dày và uống than hoạt hoặc thuốc nhuận tràng. Hô hấp nhân tạo đôi khi có thể được yêu cầu. Nhịp tim chậm hoặc phản ứng cường phế vị có thể được điều trị 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 có thể dùng các catecholamin. Tác dụng của các thuốc ức chế 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 tác dụng yêu cầu. Nếu vẫn chưa đạt được tác dụng yêu cầu, có thể dùng phối hợp isoprenalin 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 dùng máy đặt máy tạo nhịp tim.

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng không mong muốn

Việc báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng không mong muốn sau khi cấp phép lưu hành thuốc là điều quan trọng. Việc này cho phép theo dõi liên tục sự cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ trường hợp nghi ngờ phản ứng không mong muốn nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế thụ thể beta, chọn lọc.

ATC: C07AB12

Nebivolol là hỗn hợp 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:

- Là một chất đối kháng thụ thể beta có chọn lọc và cạnh tranh - tác dụng này là của đồng phân SRRR-enantiomer (d-enantiomer).
- Có đặc tính gây giãn mạch nhẹ do tương tác với con đường L-arginin/nitric oxid (NO).

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.

Sức cản mạch giảm trong suốt quá trình điều trị ngắn hạn và điều trị dài ngày với nebivolol cho bệnh nhân tăng huyết áp. 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. Các nghiên cứu lâm sàng về sự khác nhau về huyết động học khi so với các chất đối kháng thụ thể beta-1 khác chưa được thiết lập đầy đủ.

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

Về tỷ lệ tử vong - tỷ lệ bệnh tật, trong một thử nghiệm lâm sàng có so sánh 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 của thất trái (LVEF trung bình: $36 \pm 12,3\%$, với sự 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 tốt nhất, kéo dài thời gian xuất hiện tử vong hoặc nhập viện lại vì những lý do tim mạch 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 đối tượng 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%).

Tỷ lệ đột tử giảm khi điều trị nebivolol cho bệnh nhân (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 tác dụng giống giao cảm nội sinh (intrinsic sympathicomimetic activity).

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

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

Bằng chứng lâm sàng và tiền lâm sàng sẵn 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 quang học 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 quang học của nebivolol gắn kết chủ yếu với albumin.

Độ gắn 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 hóa rộng rãi, phần lớn thành chất chuyển hóa hydroxy hoạt tính. Nebivolol được chuyển hóa thông qua hydroxyl hóa vòng no và vòng thơm, khử alkyl và glucuronid hóa, ngoài ra, glucuronid của chất chuyển hóa hydroxyl cũng được hình thành. Chất chuyển hóa của nebivolol bằng cách hydroxyl hóa vòng thơm do enzyme CYP2D6 phụ thuộc vào hình thái oxy hóa mang tính chất di truyền. Độ sinh khả dụng trung bình của nebivolol sau khi uống là 12% với các chất chuyển hóa nhanh và gần như hoàn toàn với các chất chuyển hóa kém. Ở trạng thái ổn

định và liều như nhau, nồng độ đỉnh trong huyết tương của nebivolol không biến đổi ở dạng chuyển hóa kém có nồng độ gấp khoảng 23 lần so với ở dạng chuyển hóa nhanh. Khi so sánh thuốc chưa chuyển hóa và 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 khác nhau về tốc độ chuyển hóa, liều lượng nebivolol luôn luôn được điều chỉnh cho từng đối tượng bệnh nhân: những người chuyển hóa kém dùng liều thấp hơn.

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

Ở hầu hết đối tượng nghiên cứu (dạng chuyển hóa 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 hóa hydroxyl. Nồng độ thuốc trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều từ 1 mg tới 30 mg. Động học của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi độ tuổi.

Thải trừ

Một tuần sau khi dùng thuốc, 38% liều dùng thải trừ qua nước tiểu và 48% thải trừ qua phân. Nebivolol thải trừ qua nước tiểu ở dạng không chuyển hóa dưới < 0,5% liều dùng.

An toàn tiền lâm sàng

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

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nơi khô ráo dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Aurobindo Pharma Limited

Unit III, Sy. No. 313 and 314, Bachupally, Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Telangana State, Ấn Độ.