

R<sub>x</sub>

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Viên nén

## NEVOLOL 5

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

**Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nén có chứa:

- *Thành phần được chất:* Nebivolol.....5 mg

(dưới dạng Nebivolol hydroclorid)

- *Thành phần tá dược:* Lactose monohydrat, pregelatinized starch, microcrystallin cellulose 101, croscarmellose sodium, hypromellose 6cps, polysorbat 80, colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat vừa đủ 1 viên nén.

**Dạng bào chế:** Viên nén hình tròn, màu trắng đến trắng ngà, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn. Có thể chia viên thành hai phần bằng nhau.

### 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 ( $\geq 70$  tuổi).

### Cách dùng và liều dùng

#### \* Cách dùng

Thuốc dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn.

#### \* Liều dùng

##### 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 thấy rõ 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*

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

*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 ở bệnh nhân suy gan hoặc rối loạn chức năng gan vẫn còn hạn chế. Do đó, chống chỉ định sử dụng nebivolol ở những bệnh nhân này.

*Người cao tuổi*

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 (CHF)

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 sĩ 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 thuốc lợi tiểu và/hoặc digoxin và/hoặc thuốc ức chế men chuyển ACE 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.

Điều chỉnh liều tăng dần nên được tiến hành từng bước, 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 dùng 1 lần/ngày và sau đó là 10 mg dùng 1 lần/ngày.

Liều tối đa là 10 mg dùng 1 lần/ngày.

Khi bắt đầu điều trị và mỗi lần tăng liều nên được giám sát chặt chẽ bởi một bác sĩ 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 không dung nạp thuốc, trước tiên phải giảm liều nebivolol hoặc ngừng 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 hoặc block nhĩ thất).

Điều trị suy tim mạn tính ổn định bằng nebivolol thường là điều trị dài ngày.

Không nên 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 ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình vì việc tăng liều đến liều tối đa sẽ được điều chỉnh tùy vào mỗi 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 sử dụng nebivolol ở những bệnh nhân này.

#### *Bệnh nhân suy gan*

Dữ liệu ở bệnh nhân suy gan vẫn 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.

### **Chống chỉ định**

Quá mẫn cảm với được chất hoặc với bất kỳ thành phần 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 như các thuốc ức chế beta khác, nebivolol chống chỉ định trong các trường hợp:

Hội chứng suy nút xoang, bao gồm cả block xoang-nhĩ.

Block tim độ II và độ III (mà chưa đặt máy tạo nhịp).

Tiền sử co thắt phế quản và hen phế quản.

Bệnh nhân bị u tế bào ưa sắc chưa được điều trị.

Nhiễm toan chuyển hóa.

Nhịp tim chậm (nhịp tim < 60 nhịp/phút trước khi bắt đầu điều trị).

Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90mmHg).

Bệnh mạch máu ngoại biên nặng.

### **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Xem thêm mục các tác dụng không mong muốn.

Các cảnh báo và thận trọng 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 co bóp cơ tim. Tiêm tĩnh mạch atropin có thể giúp bệnh nhân tránh được phản ứng cường phế vị.

#### *Tim mạch*

Nhìn chung, không nên sử dụng thuốc ức chế beta cho 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 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.

Thuốc ức chế beta có thể làm chậm nhịp tim. Nếu nhịp tim dưới 50-55 nhịp/phút 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 I, 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 sự phối hợp giữa nebivolol với các thuốc ức chế kênh calci nhóm verapamil và diltiazem, các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung ương không khuyến cáo.

#### *Chuyển hóa/Nội tiết*

Nebivolol không ảnh hưởng đến nồng độ đường máu ở bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, cần 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 nhịp tim 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.

#### *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 làm 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 bệnh suy tim mạn tính với nebivolol. Không được đột ngột dừng thuốc trừ khi có chỉ định rõ ràng.

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

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

##### ***\* Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai***

Nebivolol có thể gây tác hại cho thai kỳ và/hoặc thai nhi/ trẻ sơ sinh. Nhìn chung, thuốc ức chế beta làm giảm lưu lượng tuần hoàn qua nhau thai, nên làm bào thai kém phát triển, thai chết lưu hoặc chuyển dạ sớm. Các tác dụng không mong muốn (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 thuốc ức chế beta là cần thiết, nên dùng thuốc ức chế chọn lọc trên thụ thể beta 1.

Không nên sử dụng nebivolol khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết. Nếu việc điều trị với nebivolol là cần thiết, 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, nên cân nhắc sử dụng thuốc khác. Trẻ sơ sinh phải được theo dõi chặt chẽ. Các triệu chứng hạ huyết áp 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, vẫn chưa biết liệu thuốc này có tiết qua sữa mẹ hay không. Hầu hết các thuốc ức chế beta, đặc biệt là các chất tan trong mỡ như nebivolol và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó có thể đi vào sữa mẹ mặc dù với những mức độ khác nhau. Do không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ, các bà mẹ đang dùng nebivolol không nên cho con bú.

**Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những nghiên cứu dược lý học cho thấy nebivolol 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.

### **Tương tác, tương kỵ của thuốc**

#### **\* Tương tác dược lực học**

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

#### **Phối hợp không được đề nghị**

- Thuốc chống loạn nhịp tim 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.
- Thuốc ức chế kênh calci kiểu 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 thuốc ức chế beta có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức và block nhĩ - thất.
- Thuốc hạ huyết áp tác dụng trung ương (clonidin, guanfacin, moxonidin, methyldopa, rilmenidin): dùng đồng thời các thuốc hạ huyết áp tác dụng trung ương có thể làm trầm trọng thêm 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 thuốc ức chế beta, có thể làm tăng nguy cơ “tăng huyết áp dội ngược”.

#### **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: dùng đồng thời thuốc ức chế beta và thuốc gây mê có thể làm giảm nhịp tim nhanh phản xạ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Theo nguyên tắc chung, tránh dùng đột ngột các thuốc ức chế beta. Nên thông báo cho các bác sĩ gây mê biết bệnh nhân đang dùng nebivolol.
- Insulin và thuốc điều trị đái tháo đường đường uống: mặc dù nebivolol không ảnh hưởng lên nồng độ đường máu, nhưng việc sử dụng đồng thời có thể che đậy các triệu chứng của hạ đường máu (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh).
- Baclofen (thuốc giãn cơ), amifostin (thuốc điều trị hỗ trợ chống ung thư): dùng đồng thời với thuốc điều trị tăng huyết áp gây tăng tác dụng hạ huyết áp, do đó nên điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp.

#### **Phối hợp nên cân nhắc**

- Các glycosid trợ tim: khi sử dụng 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): sử dụng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và tăng nguy cơ suy giảm chức năng bơm của tâm thất ở những bệnh nhân suy tim.
- Thuốc điều trị bệnh tâm thần, các thuốc chống trầm cảm (loại ba vòng, barbiturat và phenothiazin): sử dụng đồng thời có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của 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.
- Thuốc cường giao cảm: sử dụng đồng thời có thể làm mất tác dụng của thuốc ức chế beta. Các thuốc ức chế beta có thể kích thích tác dụng alpha-adrenergic của thuốc cường giao cảm với cả hai hệ alpha- và beta-adrenergic (nguy cơ tăng huyết áp, nhịp tim chậm nghiêm trọng và block tim).

**\* Tương tác dược động học**

Vì quá trình chuyển hóa của nebivolol liên quan đến isoenzym CYP2D6 nên việc dùng đồng thời với các thuốc ức chế enzym này, đặc biệt là paroxetin, fluoxetin, thioridazin, 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 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.

Kết hợp nebivolol với nifedipin 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 ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol. Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học và dược lý học của warfarin.

**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:

| Cơ quan               | Thường gặp<br>(≥ 1/100 đến<br><1/10) | Ít gặp<br>(≥ 1/1.000 đến<br><1/100)          | Rất hiếm gặp<br>(< 1/10.000) | Chưa rõ                              |
|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| 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 nhịp tim     |                                      | Nhịp tim chậm, suy tim, block nhĩ-thất, chậm |                              |                                      |

|                                       |                              |                                          |                        |         |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|------------------------|---------|
|                                       |                              | dẫn truyền nhĩ-thất                      |                        |         |
| Rối loạn mạch                         |                              | Hạ huyết áp, (tăng khắp khiêng 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 mửa               |                        |         |
| Rối loạn da và mô dưới da             |                              | Ngứa, phát ban đỏ                        | Bệnh vẩy nến nặng thêm | Mày dầy |
| Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú      |                              | Bất lực                                  |                        |         |
| Các rối loạn chung                    | Mệt mỏi, phù                 |                                          |                        |         |

Các tác dụng không mong muốn sau đây cũng đã được báo cáo đối 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 và 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, tổng số 449 bệnh nhân dùng nebivolol (42,1%) gặp các tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến việc 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%.

Tỉ lệ 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 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 được.
- Hạ huyết áp tư thế đứng được báo cáo ở 2,1% bệnh nhân dùng nebivolol so với 1,0% bệnh nhân dùng giả được.
- Không dung nạp thuốc được báo cáo ở 1,6% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,8% bệnh nhân dùng giả được.
- Block nhĩ-thất độ I được báo cáo ở 1,4% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,9% bệnh nhân dùng giả được.
- Phù chi dưới được báo cáo ở 1,0% bệnh nhân dùng nebivolol so với 0,2% bệnh nhân dùng giả được.

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.*

### **Quá liều và cách xử trí**

Không có dữ liệu về quá liều khi dùng nebivolol.

#### **\* Triệu chứng**

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

#### **\* Cách xử lý**

Trong trường hợp dùng quá liều hoặc quá mẫn, bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ và được điều trị tại khoa điều trị 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 và 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 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 bị 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, nên 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.

### **Đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế beta chọn lọc

Mã ATC: C07AB12

Nebivolol là một hỗn hợp của hai đồng phân quang học SRRR-nebivolol (hay d-nebivolol) và RSSS-nebivolol (hay l-nebivolol). Thuốc phối hợp 2 tác dụng dược lý:

- Là một chất đối kháng thụ thể beta có tính cạnh tranh và chọn lọc: tác dụng này là của đồng phân SRRR (d-enantiomer).

- Có đặc tính gây giãn mạch nhẹ do tương tác với con đường L-arginin/ nitric oxyd NO.

Dùng nebivolol liều đơn và liều nhắc lại làm giảm nhịp tim và hạ huyết áp khi nghỉ ngơi và khi vận động thể lực, ở cả người có huyết áp bình thường và cả những bệnh nhân tăng huyết áp. Hiệu quả hạ huyết áp được duy trì trong quá trình điều trị lâu dài.

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

Trong quá trình điều trị ngắn ngày và dài ngày với nebivolol ở bệnh nhân tăng huyết áp, kháng lực mạch toàn thân giảm. Mặc dù nhịp tim giảm, nhưng cung lượng tim khi nghỉ ngơi 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 thuốc đối kháng thụ thể beta-1 khác vẫn chưa được thiết lập đầy đủ.

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

Về tỷ lệ tử vong và tỷ lệ bệnh tật, trong một thử nghiệm lâm sàng có so sánh với giả dược được thực hiện trên 2128 bệnh nhân  $\geq 70$  tuổi (trung bình 75,2 tuổi) 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 sự phân bố như sau: LVEF  $< 35\%$  ở 56% bệnh nhân, LVEF từ 35% đến 45% ở 25% bệnh nhân và LVEF  $> 45\%$  ở 19% bệnh nhân) được theo dõi trong thời gian trung bình là 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 là 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 (thời gian trung bình là 18 tháng). Hiệu quả của nebivolol không phụ thuộc vào tuổi tác, giới tính hoặc phân suất tống máu thất trái (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 với giả dược (giảm tỉ lệ tử vong tuyệt đối là 2,3%).

Tỉ lệ đột tử giảm khi điều trị với 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.

Các bằng chứng lâm sàng và tiền lâm sàng hiện có ở bệnh nhân tăng huyết áp không cho thấy nebivolol có tác dụng bất lợi đối với chức năng cương dương.

#### **Đặc tính dược động học**

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 được uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Nebivolol được chuyển hóa rộng rãi, phần lớn thành chất chuyển hóa hydroxyl có hoạt tính. Nebivolol được chuyển hóa thông qua hydroxyl hóa vòng no và vòng thơm, N-dealkyl hóa và glucuronid hóa. Ngoài ra, glucuronid của các chất chuyển hóa hydroxyl cũng được hình thành. Chất chuyển hóa của nebivolol bằng cách hydroxyl hóa vòng thơm do enzym CYP2D6 phụ thuộc vào hình thái oxy hóa mang tính chất di truyền. Sinh khả dụng đường uống của nebivolol trung bình 12% với các chất chuyển hóa nhanh và gần như hoàn toàn với chất chuyển hóa kém. Ở trạng thái ổn định và ở cùng một mức liều dùng, 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 từ 1,3 đến 1,4 lần. Do sự thay đổi khác nhau về tốc độ chuyển hóa, liều nebivolol phải luôn được điều chỉnh theo từng đối tượng bệnh nhân. Những người chuyển hóa thấp nên dùng liều thấp hơn.

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

Ở hầu hết các đối tượng (dạng chuyển hóa nhanh) nồng độ trong huyết tương đạt trạng thái ổn định trong vòng 24 giờ đối với nebivolol và khoảng vài ngày đối với các chất chuyển hóa hydroxyl.

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

Trong huyết tương, cả hai dạng đồng phân của nebivolol phần lớn liên kết với albumin.

Liên kết với protein huyết tương là 98,1% đối với SRRR-nebivolol và 97,9% đối với RSSS-nebivolol.

Một tuần sau khi dùng thuốc, 38% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu và 48% qua phân. Sự bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi của nebivolol nhỏ hơn 0,5% liều dùng.

**Quy cách đóng gói:** Hộp 2 vi; 3 vi; 5 vi; 6 vi; 10 vi x 10 viên nén, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

**Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô thoáng, nhiệt độ không quá 30<sup>0</sup>C, tránh ánh sáng.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất, ngày sản xuất và hạn sử dụng xem trên bao bì chính của sản phẩm.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở.

**Nhà sản xuất:**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MEDIPHARCO

Địa chỉ: 08 Nguyễn Trường Tộ, P. Phước Vĩnh, Thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên Huế

Điện thoại: 19001010 - 0234.3837731

\*Fax: 0234.3826077

Huế, ngày 29 tháng 04 năm 2025

Người đại diện hợp pháp của doanh nghiệp



TỔNG GIÁM ĐỐC

*Hoàng Ngọc Hoài Phong*